

DEPARTAMENTO DE MEDICINA

ESTUDIO DE LA FUNCIÓN INMUNITARIA EN PACIENTES
ESQUIZOFRÉNICOS Y BIPOLARES TIPO I

ROSA M^a CÓZAR SANTIAGO

UNIVERSITAT DE VALENCIA
Servei de Publicacions
2007

Aquesta Tesi Doctoral va ser presentada a Valencia el dia 26 de Juny de 2007 davant un tribunal format per:

- D. Manuel Gómez Beneyto
- D. Julio Bobes García
- D. Eduard Vieta Pascual
- D. Julio Sanjuan Arias
- D. José Enrique O'Connor Blanco

Va ser dirigida per:

D. Rafael Tabarés Seisdedos

D^a. Amparo Mir Gisbert

©Copyright: Servei de Publicacions

Rosa M^a Cózar Santiago

Depòsit legal:

I.S.B.N.:978-84-370-6952-4

Edita: Universitat de València

Servei de Publicacions

C/ Artes Gráficas, 13 bajo

46010 València

Spain

Telèfon: 963864115

FACULTAT DE MEDICINA

Tesis Doctoral

“ESTUDIO DE LA FUNCIÓN INMUNITARIA EN PACIENTES ESQUIZOFRÉNICOS Y BIPOLARES TIPO I”

*Memoria presentada en el Departamento de Medicina
de la Universidad de Valencia
para obtener el grado de doctor por el licenciado:*

Rosa M^a Cózar Santiago

Dirigida por:

Prof. Dr. Rafael Tabarés Seisdedos

Prof ^a. Dra. Amparo Mir Gisbert

Prof ^a. Dra. Carmen Leal Cercós

RAFAEL TABARÉS SEISDEDOS, Profesor Titular. Unidad Docente de Psiquiatría y Psicología Médica. Departament de Medicina. Universitat de València.

AMPARO MIR GISBERT, Profesora Titular. Unidad Docente de Medicina Interna. Departament de Medicina. Universitat de València

CARMEN LEAL CERCÓS, Catedrática Titular. Unidad Docente de Psiquiatría y Psicología Médica. Departament de Medicina. Universitat de València.

HACEN CONSTAR que:

La licenciada Rosa M^a Cózar Santiago, ha realizado bajo nuestra dirección el presente trabajo, titulado “Estudio de la función inmunitaria en pacientes esquizofrénicos y bipolares tipo I”, que constituye la memoria para optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía.

Revisado dicho trabajo, quedamos conforme en su presentación y defensa ante el Tribunal correspondiente.

Valencia, a uno de marzo de dos mil siete.

Prof. Rafael Tabarés Seisdedos Prof^{ra}. Amparo Mir Gisbert Prof^{ra}. Carmen Leal Cercós

En primer lugar quiero expresar mi más sincero agradecimiento a cuantas personas han colaborado en este trabajo:

A mis directores de tesis, Rafael Tabarés, Amparo Mir y Carmen Leal, porque con su labor docente y mucha paciencia, me han introducido en el mundo de la investigación.

A mis amigos compañeros del equipo de investigación, Vicente Balanzá, José Salazar, Gabriel Selva y Cristina Rubio, por su inestimable ayuda y por ser un ejemplo continuo de dedicación y trabajo.

A mis compañeros psiquiatras del Hospital Clínico y todas las personas del staff que se ofrecieron y colaboraron de forma desinteresada para la obtención de la muestra.

A nuestras familias, por su disponibilidad y apoyo en todo momento.

A mis padres y mis hermanos, por su gran cariño y confianza.

A mis hijos, Alberto, Rosa e Inma, porque con su alegría llenan mi vida.

Y principalmente a mi marido Alberto, por su optimismo y tesón en los momentos difíciles, porque sin su colaboración y ayuda no hubiera podido realizar este trabajo y por su gran amor.

Para Alberto,
Alberto, Rosa e Inma,
Por lo que más quiero.

INDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	14
1.1 Alteraciones inmunitarias en pacientes esquizofrénicos	23
1.1.1 Inmunidad celular.....	23
1.1.2 Inmunidad humoral.....	25
1.1.3 Citocinas.....	38
1.2 Alteraciones inmunitarias en pacientes bipolares tipo I.....	56
1.3 Limitaciones metodológicas de los estudios inmunológicos en la esquizofrenia y el trastorno bipolar.....	62
1.3.1 Edad y sexo.....	62
1.3.2 Medicación antipsicótica.....	63
1.3.3 Tratamiento con litio.....	69
1.3.4 Heterogeneidad de la esquizofrenia y trastorno bipolar.....	69
1.3.5 Consumo de tabaco.....	70
1.4 Aportaciones de los estudios inmunológicos a la etiopatogenia de la de la esquizofrenia y el trastorno bipolar.....	71
1.4.1 Papel de los neurotransmisores.....	71
1.4.2 Papel del estrés.....	72
1.4.3 Hipótesis autoinmune.....	76
1.4.4 Hipótesis del neurodesarrollo.....	81
2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	93
2.1 Hipótesis.....	94
2.2 Objetivos.....	95

4.1.5	Variables neurocognitivas.....	119
4.2	Expresión de Interleucina-2 e Interleucina-6 en sobrenadantes de cultivo de células mononucleares en pacientes esquizofrénicos y bipolares.....	121
4.2.1	Estudio de correlaciones entre los niveles de citocinas y variables evolutivas, clínicas, farmacológicas y neuropsicológicas.....	121
4.2.2	Análisis comparativo de los niveles de citocinas, incluyendo la edad, sexo, diagnóstico, años de escolarización y consumo de tabaco como covariables.....	124
4.2.2.1	Análisis de varianza multivariante.....	124
4.2.2.2	Análisis de varianza univariante.....	125
4.2.3	Variables con capacidad de predicción del estado cognitivo de los pacientes.....	129
4.3	Autoanticuerpos.....	131
4.3.1	Análisis comparativo entre pacientes esquizofrénicos, bipolares y controles.....	131
4.3.2	Análisis comparativo entre pacientes con autoinmunidad positiva vs pacientes con autoinmunidad negativa.....	132
4.3.3	Factores pronóstico de la pertenencia al grupo de autoinmunidad.....	138
4.4	Estudio de proliferación de células mononucleares de sangre periférica entre pacientes esquizofrénicos, bipolares y controles.....	139
5.	DISCUSION.....	140
5.1	Cuantificar y comparar la expresión de Interleucina-2 e Interleucina-6 en pacientes esquizofrénicos y bipolares tipo I.....	141

5.2 Cuantificar ciertas variables que pueden influir en las alteraciones inmunitarias.....	145
5.2.1 Edad.....	146
5.2.2 Sexo.....	147
5.2.3 Medicación antipsicótica.....	149
5.2.4 Medicación antiparkinsoniana.....	150
5.2.5 Consumo de tabaco.....	151
5.2.6 Estado clínico.....	152
5.2.7 Estado cognitivo.....	154
5.3 Comparar las características clínicas entre pacientes que no presentan alteraciones inmunitarias y aquellos que sí las presentan.....	159
5.4 Estudio de la respuesta proliferativa de células mononucleares de sangre periférica.....	168
5.5 Limitaciones del estudio.....	169
5.6 Orientaciones futuras.....	170
6. CONCLUSIONES.....	173
7. BIBLIOGRAFÍA.....	176

INDICE DE TABLAS

Tabla 1. Estudios de anticuerpos anticerebro en pacientes esquizofrénicos.....	29
Tabla 2. Estudios de autoinmunidad en psicóticos.....	35
Tabla 3. Estudios de IL-2 e IL-6 en pacientes esquizofrénicos.....	49
Tabla 4. Estudios de la función inmunitaria en pacientes bipolares.....	60
Tabla 5. Estudios del efecto de los antipsicóticos sobre la función inmune.....	66
Tabla 6. Edad, años de escolarización y consumo de tabaco entre los grupos de estudio..	114
Tabla 7. Distribución por sexo e historia familiar.....	114
Tabla 8. Variables evolutivas según diagnóstico.....	115
Tabla 9. Variables farmacológicas según diagnóstico.....	117
Tabla 10. Variables psicopatológicas según diagnóstico.....	118
Tabla 11. Variables neurocognitivas según diagnóstico.....	119
Tabla 12. Diferencias de medias de IL-2 e IL-6 entre pacientes y controles.....	121
Tabla 13. Correlaciones entre las variables de inmunidad y resto de variables en los sujetos control.....	122
Tabla 14. Correlaciones entre las variables de inmunidad y resto de variables en los pacientes esquizofrénicos.....	123
Tabla 15. Correlaciones entre las variables de inmunidad y resto de variables en los pacientes bipolares.....	123
Tabla 16. Diferencias en los niveles de citocinas entre pacientes esquizofrénicos y controles. Modelo lineal general.....	125
Tabla 17. Modelo lineal general para IL-2 entre pacientes esquizofrénicos y controles...	126
Tabla 18. Modelo lineal general para IL-2 entre pacientes bipolares y controles.....	126
Tabla 19. Modelo lineal general para IL-6 entre pacientes esquizofrénicos y controles...	127
Tabla 20. Diferencias de medias de IL-2 según diagnóstico.....	128
Tabla 21. Diferencias de medias de IL-6 según diagnóstico.....	128
Tabla 22. Esquizofrenia. Modelos de regresión lineal.....	130
Tabla 23. Relación de autoanticuerpos positivos.....	131
Tabla 24. Estudio de los anticuerpos antitiroideos.....	132
Tabla 25. Relación de sujetos con más de 2 autoanticuerpos.....	133

Tabla 26. Comparación de variables evolutivas, clínicas, neurocognitivas e inmunitarias entre pacientes esquizofrénicos con autoinmunidad positiva vs negativa.....	134
Tabla 27. Comparación de variables evolutivas, clínicas, neurocognitivas e inmunitarias entre pacientes bipolares con autoinmunidad positiva vs negativa.....	136
Tabla 28. Diferencias de media de la respuesta proliferativa in vitro de células mononucleares de sangre periférica según diagnóstico.....	139

INDICE DE ABREVIATURAS

Ac: Anticuerpos

ACA: Anticuerpos anticardiolipina

ACTH: Hormona corticotropina

ANA: Anticuerpos antinucleares

ANCA: Anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo

anti ENA: Anticuerpos contra antígenos solubles extraídos del núcleo celular

AP: Antipsicóticos

BHE: Barrera hemato-encefálica

BPRS: Brief Psychiatric Rating Scale

CHRM1: Receptor colinérgico muscarínico

CMSP: Células mononucleares de sangre periférica

DRD2: Receptor de dopamina 2

ds DNA: Ac DNA cadena doble

DSM-IV: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition

FAS: Fluidez verbal espontánea

FR: Factor reumatoide

GH: Hormona de crecimiento

GHRH: Receptor de la hormona de crecimiento

H-H-A: Hipotálamo-hipófisis-glándula adrenal

HLA: Antígeno leucocitario humano

HSV: Virus del herpes simplex

HTR1A: Receptor de hidroxitriptamina 1A

HVA: Ácido homo-vanílico

IFI: Inmunofluorescencia indirecta

IFN: Interferon

IL-2: Interleucina-2

IL-6: Interleucina-6

IMC: Índice de masa corporal

LCR: Líquido cefalorraquídeo

LH: Hormona luteinizante
LES: Lupus eritematoso sistémico
mAChR: Receptor muscarínico
MMPI: Minnesota Multiphasic Personality Inventory
NK: Natural killer
OPRM1: Receptor opioide
PANSS: Escala de los síndromes positivo y negativo de la esquizofrenia
PCR: Proteína C reactiva
PHA: Fitohemaglutinina.
SCAN: Schedules for Clinical Assesment in Neuropsychiatry
s-ICAM: Receptor soluble de molécula de adhesión celular
SI: Sistema inmune
sIL-2R: Receptor soluble de IL-2
SNC: Sistema nervioso central
ss DNA: Ac DNA cadena sencilla
TfR: Receptor de la transferrina
Th-1: Células T helper 1
Th-2: Células T helper 2
THB: Tetrahidrobiopterina
TNF: Factor de necrosis tumoral
TSH: Hormona tirotrópa
TRH: Hormona liberadora de la tirotrópa
Tto: Tratamiento
VHC: Virus hepatitis C

I INTRODUCCION

En los últimos años el estudio de la actividad inmunitaria en los trastornos psiquiátricos ha adquirido un protagonismo creciente. Este interés surge principalmente como consecuencia del avance en los conocimientos acerca de las implicaciones del sistema inmune en el funcionamiento del sistema nervioso y de recientes descubrimientos sobre anomalías de la función inmunitaria en pacientes psiquiátricos.

En la actualidad se conoce que el sistema nervioso central ejerce una modulación sobre el sistema inmunitario y éste a su vez influye en la regulación de las funciones del sistema nervioso. La interrelación entre sistema nervioso central (SNC), sistema inmune (SI) y conducta, implica que los procesos psicológico-comportamentales puedan ser capaces de influir en la defensa del hospedador frente a patógenos o células tumorales y, por lo tanto, en la capacidad del organismo para hacer frente a la enfermedad. Por otra parte, los mecanismos de la inmunidad pueden alterar el sistema bioquímico del cerebro y de ese modo tener un impacto en el comportamiento (Ader et al, 1990). Así, gracias a la comunicación entre los dos sistemas, se facilita una respuesta integrada del organismo a los cambios inmunológicos y a los cambios de comportamiento (Plata-Salaman, 1991). El sistema inmune detecta estímulos no cognitivos que no son reconocidos por el SNC, el sistema nervioso central detecta estímulos cognitivos no reconocidos por el sistema inmune y ambos sistemas se comunican bidireccionalmente a través del flujo de citocinas, esteroides y neuropéptidos (Rabin et al, 1990; Sancho-Rof y González, 2000). Esta comunicación facilita una respuesta integrada de todo el organismo a los cambios inmunológicos y de comportamiento, cuyo fin sería el mantenimiento de la homeostasis. A nivel clínico, la incidencia del estado emocional en la evolución de afecciones malignas, el papel primordial que juega el estrés en el desarrollo de enfermedades infecciosas, o la asociación entre acontecimientos vitales y el aumento de la morbi-mortalidad, son ejemplos que corroboran la integración de ambos sistemas (Schleifer et al, 1999).

Estos hechos han llevado al planteamiento de estrategias de investigación multidisciplinaria para analizar los mecanismos interactivos complejos entre sistema nervioso y sistema inmune, dando lugar a la aparición de una nueva disciplina científica, la Psiconeuroinmunología, que tiene por objeto el estudio de las relaciones recíprocas entre el

sistema nervioso central y el sistema inmune, así como sus efectos sobre el comportamiento y la salud (Müller y Ackenheil, 1998).

Un factor primordial que ha influido en el rápido desarrollo de la Psiconeuroinmunología ha sido el avance de las técnicas en Inmunología, junto con el descubrimiento de diversos hallazgos experimentales que corroboran la integración de ambos sistemas. En los últimos 20 años se han conocido numerosos hechos que demuestran que el sistema inmune no funciona de forma autónoma, sino que está bajo la influencia del cerebro. En primer lugar, se descubrieron vías y sistemas de conexión entre el sistema nervioso y el sistema inmune, así tenemos el trabajo de Felten y Felten (1987) el cual demuestra que órganos linfoides, tales como el bazo y el timo, están inervados por fibras nerviosas simpáticas y que las terminales nerviosas noradrenérgicas interactúan con los linfocitos. Posteriormente, en las dos últimas décadas se han identificado moléculas que actúan como mediadores entre ambos sistemas y se han observado numerosos neurotransmisores y receptores, propios del sistema nervioso central, en los linfocitos. Las citocinas, verdaderas moléculas de lenguaje intercelular, se han convertido en las principales protagonistas, nexo de unión entre el sistema nervioso y el sistema inmune (Dinarello y Mier, 1987). A esto hay que añadir el papel del sistema endocrino que funciona como un mediador entre el sistema nervioso central y el sistema inmune, principalmente a través del eje hipotálamo-hipófisis-glándula adrenal (HAA). Las primeras investigaciones sobre el efecto del estrés en la inmunidad, se llevaron a cabo en 1965, en *Palo Alto Veterans Administration Hospital*, en colaboración con la Stanford University School of Medicine. Quince años más tarde, el trabajo en esta área prometedora, dará lugar a la publicación del primer tratado específico titulado *Psychoneuroimmunology*, de Robert Ader, de la Universidad de Rochester.

De forma breve recordaremos que el sistema inmunitario tiene como función principal la defensa del organismo frente a gérmenes ambientales. Para garantizar esta misión, se han establecido diferentes líneas de defensa, dando lugar a dos sistemas funcionalmente diferentes, inmunidad innata e inmunidad adquirida, las cuales representan

diferentes tipos de barreras, cada una de ellas compuesta por componentes inmunes, tanto humorales, como celulares.

Así pues, la inmunidad es el resultado de la interrelación entre los dos sistemas inmunes: inmunidad innata e inmunidad adquirida. La inmunidad innata funciona de forma inespecífica y sin memoria, es la primera línea de defensa contra la infección y además proporciona señales para la activación de la inmunidad adquirida, que se caracteriza por la especificidad, memoria y carácter adaptativo.

Los elementos que configuran la inmunidad se encuentran en estrecha relación y dependencia, de modo que la división humoral/celular es puramente arbitraria. Cuando un antígeno entra en un organismo, es presentado a los linfocitos T en la membrana de una célula presentadora junto a moléculas de histocompatibilidad de clase I o de clase II. El reconocimiento se lleva a cabo por una estructura específica, clonalmente distribuida en la población de células T, el receptor de antígeno. Si el antígeno es presentado en el contexto de moléculas de Antígeno leucocitario humano (HLA) de clase I será reconocido por el receptor de antígeno de un linfocito T CD8⁺ o citotóxico y si es presentado junto a moléculas HLA de clase II será reconocido por un linfocito T CD4⁺ o helper. Este reconocimiento produce una señal que induce la activación, proliferación y diferenciación del linfocito, que inicia así sus funciones efectoras.

El descubrimiento en la década de los 80 por Mossmann y colaboradores, (Mossmann et al, 1989) que los linfocitos T helper no son una población homogénea, ha marcado el desarrollo de la Inmunología de estos últimos años. Las clonas de células T CD4 o células T helper se dividen en dos subpoblaciones de células según el patrón de citocinas que producen, una de ellas, llamada Th1, que produce Interleucina-2 (IL-2) e Interferon gamma (IFN γ) y la otra, denominada Th2 que produce Interleucina-4 (IL-4), Interleucina-5 (IL-5) e Interleucina-13 (IL-13) fundamentalmente. Cada una de estas dos subpoblaciones celulares tiene funciones particulares. Las células Th1 inducen la activación de macrófagos y linfocitos T citotóxicos, siendo así las células responsables de la defensa frente a patógenos intracelulares o inmunidad celular. Las células Th2 estimulan la producción de anticuerpos de clase Inmunoglobulinas E (IgE) e Inmunoglobulinas G4

(IgG4) por las células B, que darán lugar a la inmunidad humoral, principal mecanismo de defensa frente a patógenos extracelulares.

Poco tiempo después del descubrimiento de las subpoblaciones Th1 y Th 2, se observó que cada uno de estos patrones de citocinas, se asocia con determinadas patologías. En las enfermedades autoinmunes existe un predominio de citocinas producidas por las células Th1, mientras que en las enfermedades alérgicas son mayoría las citocinas producidas por las células Th2.

Las citocinas Th1 y Th2 se antagonizan mutuamente, es decir favorecen su propia respuesta, mientras suprimen la del otro tipo de células. El fenotipo Th1/Th2 refleja el resultado de la activación de las células T. Esta diferenciación polarizada de células T ocurre no sólo a nivel periférico, sino también en el SNC. Las células T pueden ser reclutadas masivamente en el SNC si los patógenos se localizan en los ventrículos cerebrales. Una red compleja entre microglía, astrocitos y células T está relacionada en el equilibrio entre Th1 y Th2 dentro del SNC (Schwarz et al, 2001).

Las citocinas son las principales moléculas mediadoras entre el sistema nervioso central y el sistema inmunitario. Su principal fuente proviene de sangre periférica, linfocitos y monocitos activados tras su estimulación. Se ha postulado diversos mecanismos a través de los cuales podría establecerse la comunicación entre citocinas y células cerebrales (Watkins et al, 1995): transporte pasivo de citocinas al cerebro en lugares periventriculares deficientes de barrera hematoencefálica (BHE); unión de citocinas a endotelio vascular e inducción de segundos mensajeros, como prostaglandinas y óxido nítrico; transporte activo, a través de la BHE, y por último, activación de terminales nerviosas aferentes periféricas por citocinas, en los lugares donde son sintetizadas.

Pero no siempre tienen que alcanzar el cerebro desde la periferia, la mayoría de las citocinas pueden ser sintetizadas a nivel central por astrocitos activados y células de la microglía (Müller y Ackenheil, 1998) e incluso, bajo ciertas condiciones, por neuronas (Freidin et al, 1992).

Una vez en el cerebro las citocinas están implicadas en múltiples actividades (Kronfol et al, 2000):

Inmunológicas: Inician la respuesta inmunitaria en el SNC durante una enfermedad inflamatoria y regulan la BHE, mediando los mecanismos de reparación tras el daño tisular. Además, las citocinas juegan un papel importante en el desarrollo fisiológico del SNC (Merill, 1992), el cual puede estar gravemente alterado tanto por una sobreproducción como por una infraproducción de citocinas.

Neuroquímicas: Influyen, estimulando o inhibiendo, la neurotransmisión dopaminérgica, serotoninérgica, noradrenérgica y colinérgica, neurotransmisores que juegan un papel clave en la fisiopatología de los trastornos psiquiátricos. Concretamente algunos trabajos han demostrado que IL-1 estimula la síntesis de catecolaminas en la periferia (Akiyoshi et al, 1990), pero también en el SNC (Kronfol et al, 2000); Interleucina-2 juega un papel fisiológico importante en el metabolismo dopaminérgico del SNC (Alonso et al, 1993); e IL-6 puede estimular neuronas in vitro para segregar dopamina y probablemente otras catecolaminas (Hama et al, 1991).

Neuroendocrinas: Las citocinas median los cambios hormonales que acompañan al proceso inflamatorio, como es el aumento de corticosteroides, a través de su acción sobre el eje hipotálamo-hipófisis-glándula periférica. Varios investigadores descubrieron que la administración de IL-1 se asocia con un aumento de la hormona corticotropina y de corticoides (Sapolsky et al, 1987 y Bernton et al, 1987). También hay evidencia que la IL-6, Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF- α) e Interferón gamma (IFN- γ) son capaces de estimular el eje hipotálamo-hipófisis-glándula adrenal (Besedovsky et al, 1991). Otros autores pusieron de manifiesto la existencia de una acción moduladora de las citocinas sobre el eje hipotálamo-hipófisis-tiroides (Rivier, 1993) y el eje hipotálamo-hipófisis-gónadas (Rivest, 1993)

Efectos sobre el comportamiento: Las citocinas son las responsables, al menos en parte, de ciertas conductas asociadas a estados patológicos, principalmente enfermedades sistémicas, que se denomina en términos generales *Conducta de enfermedad* (Kent et al, 1992). Incluye alteraciones tales como aumento del sueño (Moldofsky et al, 1986), disminución de apetito (Plata-Salaman et al, 1996) y disminución del deseo sexual. Ejemplos que relacionan la inmunidad con cambios en la conducta o comportamiento, nos los proporciona la inmunoterapia. La inmunoterapia a largo plazo con IFN- α , indicada en

enfermos con hepatitis C, da lugar a cambios de humor, cambios cognitivos e incluso psicosis, a través de la activación inmune (Kronfol y Remick, 2000; Maes et al, 2001). En el estudio de Pizza et al (2002) se demuestra que el tratamiento dado a pacientes oncológicos, a base de bajas dosis de rIL-2, induce cambios psicológicos, evaluables a través del MMPI (Minnesota Multiphasic Personality Inventory).

Efectos cognitivos: Estudios en humanos indican que la administración de citocinas, particularmente interferones e IL-2, produce daños en las funciones ejecutivas, de memoria y de atención (Smith et al, 1988; Meyers et al, 1995; Valentin et al, 1998; Schwartz et al, 2000). El estudio de Reichenberg et al (2001) demostró que entre los efectos de una endotoxemia iatrogénica en sujetos sanos, se encontraba un deterioro en las funciones de memoria verbal y no verbal, lo cual se correlacionaba positivamente con los niveles de citocinas. Posteriormente, el estudio de Kipnis demuestra en un modelo animal, que en ausencia de células T maduras, la cognición en los ratones está dañada y es restaurada tras la transferencia pasiva de dichas células (Kipnis et al, 2004).

Las citocinas más relevantes por su actuación en el SNC son: IL-1, IL-2, IL-6, TNF- α e IFNs. Éstas se pueden dividir en dos grupos: aquellas con actividad proinflamatoria, IL-1, IL-6 y los Factores de Necrosis Tumoral y aquellas con actividad antiinflamatoria, entre las que se encuentran IL-4 e IL-10 (Kronfol & Remick, 2000).

Interleucina-1: está presente en dos formas moleculares, alfa y beta, aunque ambas moléculas poseen efectos biológicos similares y actúan sobre el mismo receptor (March et al, 1985). Interleucina-1 es sintetizada tanto a nivel periférico, atravesando la BHE (Banks et al, 1989), como a nivel central, por macrófagos, células endoteliales cerebrovasculares, microglía, astrocitos y neuronas (Breder y Saper, 1989). Sus acciones son múltiples, destacando sus efectos sobre el sistema nervioso donde media el crecimiento y diferenciación de células gliales y juega un papel en la determinación de la supervivencia neuronal, durante la embriogénesis (Giulian et al, 1988); también tiene efectos neuromodulatorios, que incluyen la estimulación del sistema noradrenérgico central (Kabiersch et al, 1988); a nivel del sistema endocrino, induce la síntesis de varias hormonas de la hipófisis, como la corticotropina, hormona liberadora de la tirotrona (TRH), factor de

crecimiento (Bernton et al, 1987) y actúa en la regulación de la temperatura, el sueño y el apetito (Müller y Ackenheil, 1997).

Interleucina-2: Se sintetiza en sangre periférica y en órganos linfoides por linfocitos T activados (Mertelsmann et al, 1986) y en el SNC principalmente por la microglía activada (Luber-Narod, 1988). En relación a los trastornos psiquiátricos, sus efectos en el SNC son de gran interés por varias razones: en el hipocampo se encuentra la más alta concentración de receptores de IL-2 (Araujo et al, 1989), se ha demostrado que tras la administración de IL-2 se producen fenómenos psicóticos (Denicoff et al, 1987). Además tiene un efecto importante en la neurotransmisión dopaminérgica (Lapchak, 1992).

Interleucina-6: es una citocina pleiotrópica, sintetizada por distintos tipos celulares, que incluyen fibroblastos, células endoteliales, monocitos y macrófagos, a nivel periférico. En el SNC es producida por astrocitos activados y microglía (Ray et al, 1989). Actúa como un agente neurotrófico induciendo el crecimiento y diferenciación de las neuronas e in vitro apoya la supervivencia de las células colinérgicas (Plata-Salaman, 1991). Varios hallazgos sugieren que IL-6 está implicada en la exacerbación de enfermedades autoinmunes en el SNC (Dunn, 1992); por ejemplo, promueve la diferenciación de las células B, favorece la síntesis local de inmunoglobulinas en el SNC y altera la barrera hematoencefálica (Frei et al, 1989, Muraguchi et al, 1988). En el hipotálamo, puede inducir la descarga de hormona liberadora del factor de crecimiento (GHRH) y hormona tirotrópica (TSH); además, in vitro, estimula la secreción de prolactina (PRL), factor de crecimiento (GH) y hormona luteinizante (LH) de las células pituitarias (Spangelo et al, 1989).

Factor de Necrosis Tumoral alfa: se caracteriza por su actividad citotóxica y/o citostática (Männel, 1986), pero también participa en la respuesta inflamatoria. Se sintetiza a nivel periférico por macrófagos activados y a nivel central por astrocitos y células de la microglía (Müller y Ackenheil, 1998). Su papel en el desarrollo del SNC se basa en su efecto mitógeno sobre los astrocitos (Selmaj et al, 1990). Recientemente se ha hallado asociación entre la presencia de TNF- α en el suero materno durante la gestación y la aparición de psicosis en la vida adulta (Buka et al, 2001).

Interferones: se caracterizan por su capacidad para interferir con la replicación viral (Guereño y Diez, 2002). Se clasifican en tres tipos, según sus propiedades químicas y

biológicas: alfa, beta y gamma (Pestka et al, 1987). Se detectan en LCR de pacientes con infecciones en el SNC (Abbott et al, 1987). Sus actividades sobre la inmunidad incluyen la maduración de células B para activar la síntesis de inmunoglobulinas (Sidman et al, 1984) y el aumento de la citotoxicidad de las células natural killer (NK) (Kirchner et al, 1986). Sobre el sistema nervioso modulan el crecimiento y la diferenciación de astrocitos y neuronas (Raissdana et al, 1989)

1.1 ALTERACIONES INMUNITARIAS EN PACIENTES ESQUIZOFRÉNICOS.

1.1.1 INMUNIDAD CELULAR.

Aunque son escasos los estudios realizados, varios hechos indican que el sistema inmune está activado en pacientes esquizofrénicos por encima de los límites normales.

En pacientes esquizofrénicos se ha demostrado un aumento del número de los monocitos frente a sujetos control (Wilke et al, 1996), tanto en el recuento absoluto, como en el recuento relativo (Rothermundt et al 1996, 1998). Este hallazgo se ha corroborado en pacientes esquizofrénicos sin tratamiento antipsicótico (Müller et al 1999, 2000).

El estudio de Sasaki et al (1994) se centró en los cambios inmunológicos que se producen en relación al curso temporal, tras una exacerbación aguda de esquizofrenia, observando cambios, durante las 8 semanas de estudio, en la actividad de las células *natural killer* (NK), en algunas subpoblaciones de linfocitos y en los niveles séricos de inmunoglobulinas. Concretamente, en una muestra de 14 pacientes esquizofrénicos con una descompensación aguda, observaron un aumento significativo en la actividad de las células NK a las 4 y a las 8 semanas, tras la hospitalización; una elevación de las células CD56% en el momento de admisión y CD25% a las 4 semanas tras la admisión hospitalaria en los pacientes, en comparación a los controles; y con respecto a los niveles séricos de inmunoglobulinas en el momento de admisión al hospital y tras 4 semanas de ingreso, estaban disminuidos en los pacientes frente a los sujetos control. El cociente CD4/CD8 aumentó en el momento de la admisión, frente a las 4-8 semanas posteriores, a expensas de un aumento de las células CD4 y una disminución de las células CD8.

Otros autores han descrito también un aumento de linfocitos T CD4 en sangre periférica (De Lisi et al, 1982; Ganguli et al, 1987; Rabin et al, 1988; Henneberg et al, 1990 y Müller et al, 1993).

En relación a las células T, Ganguli et al (1993) observaron una tendencia a un aumento relativo, asociado a la presencia de autoanticuerpos y a una disminución en la

producción de IL-2 en pacientes psicóticos. Estos hechos se relacionaron con la recaída en pacientes bajo tratamiento, aunque esta tendencia no alcanzó significación estadística y los autores lo atribuyeron a un posible efecto de la medicación.

Rabin et al (1988) investigaron las poblaciones de linfocitos T en una muestra compuesta por 36 sujetos sanos y 48 pacientes con esquizofrenia. Observaron que el número absoluto de linfocitos T estaba significativamente aumentado en pacientes esquizofrénicos en relación a un grupo control de individuos sanos; además el porcentaje de linfocitos T-helper era ligeramente más alto en pacientes esquizofrénicos, mientras que los linfocitos T-supresores estaban disminuidos significativamente. Los linfocitos T-supresores que expresaban el receptor de IL-2 también se encontraban disminuidos.

Henneberg et al (1990) estudiaron los linfocitos T y subpoblaciones en pacientes esquizofrénicos. Examinaron a 30 pacientes esquizofrénicos agudos, frente a 30 sujetos control (14 pacientes con enfermedad neurológica no inflamatoria y 16 personas sanas). En los pacientes esquizofrénicos hallaron un aumento significativo de las células T total y T helper y una tendencia al aumento en las células T supresoras. No quedó claro el efecto de la medicación, pero sí excluyeron el efecto de la edad y del tabaco.

Sin embargo, unos años más tarde, Rothermundt et al (1996) no observaron diferencias en el número de linfocitos T totales, ni en la proporción de las subpoblaciones T CD4+ y T CD8+, al estudiar a 25 pacientes esquizofrénicos en fase aguda, frente a 25 sujetos control; ni en un trabajo posterior, al estudiar a 44 pacientes esquizofrénicos, frente a 44 sujetos control (Rothermundt et al 1998). Tampoco Printz et al (1999) hallaron diferencias en las subpoblaciones.

En cuanto a las células B, Rothermundt et al (1996, 1998) encontraron un número absoluto de células B dentro de los límites normales, mientras que en términos relativos apareció ligeramente elevado.

Respecto a las células B, CD5+, células que aparecen asociadas a enfermedades autoinmunes, en varios trabajos se ha descrito un aumento cuantitativo en un subgrupo de pacientes esquizofrénicos (McAllister et al, 1989; Ganguli et al, 1993 y Printz et al, 1999).

Ganguli et al (1993) en una primera muestra de 116 pacientes esquizofrénicos no replicaron los resultados de McAllister, sin embargo, al aumentar la muestra en 5 veces su

tamaño inicial, encontraron un aumento significativo de las células CD5+ en los pacientes esquizofrénicos frente a los sujetos control.

El estudio de Printz et al (1999) investigó a 29 pacientes esquizofrénicos en tratamiento, ingresados durante 6 semanas; de los cuales 22 siguieron el estudio durante 4 semanas, sin tratamiento. Hallaron un aumento de células B, CD5+ en un subgrupo de pacientes con esquizofrenia, manteniéndose dicho aumento durante la retirada del tratamiento antipsicótico.

1.1.2 INMUNIDAD HUMORAL.

Muchos estudios han descrito un aumento en la producción de autoanticuerpos en pacientes esquizofrénicos, dando lugar a la hipótesis de un origen autoinmune en la esquizofrenia.

Los primeros trabajos estaban basados en la búsqueda de autoanticuerpos órgano-específicos que reconocen antígenos del cerebro, en el suero o en LCR de pacientes con esquizofrenia y otros trastornos psiquiátricos. Los trabajos de Fessel (1963), Rubin (1965), Heath & Krupp (1967), Baron et al (1977), Pandey et al (1981), DeLisi et al (1984), Heath et al (1989), Shima et al (1991) y Henneberg et al (1994) han mostrado la existencia de autoanticuerpos en estos pacientes, mientras que en contraposición, otros autores no han corroborado estos hallazgos, entre ellos Whittingham et al (1968), Logan & Deodhar (1970), Boehme et al (1973), Kelly et al (1987) y Knight et al (1990). Las principales características de los diversos trabajos se resumen en la tabla 1.

Las discrepancias entre los resultados de estos trabajos pueden deberse a variaciones en la sensibilidad y especificidad de las técnicas inmunológicas empleadas, así como a diferencias en los criterios clínicos utilizados para la selección de las muestras.

Brevemente resumiremos los diversos trabajos:

Fessel et al (1963) en su estudio sobre *factores anticerebro* en suero de pacientes psiquiátricos, hallaron una amplia diferencia en la positividad a la reacción de

hemaglutinación a cerebro humano en suero de pacientes, frente a un grupo control sano (30.7% *vs* 6.4%). En su trabajo observamos que la muestra utilizada es amplia, pero heterogénea en cuanto al diagnóstico, ya que utiliza pacientes afectados de enfermedades mentales, trastornos de personalidad, alcoholismo y otros diagnósticos.

Unos años después, Rubin et al (1965) no fueron capaces de replicar estos hallazgos. En su estudio, investigaron la presencia de anticuerpos séricos frente a antígenos cerebrales, en una muestra escasa compuesta por 10 pacientes esquizofrénicos agudos, mediante una técnica de difusión doble de suero en gel de agar. Utilizaron antígeno procedente de cerebro humano de un sujeto normal y de un sujeto con esquizofrenia. Es el primer trabajo en el que se recoge suero de un mismo paciente en diversos estados de la enfermedad.

En la misma línea que Fessel, Heath & Krupp (1967) mediante técnicas de inmunofluorescencia, demostraron anticuerpos *in vivo*, que reconocían especificidades antigénicas en células nerviosas, principalmente de región septal y núcleo caudado, en 12 de 14 pacientes esquizofrénicos y en ningún control de los 19 sujetos estudiados. También, mediante técnicas de Inmunofluorescencia indirecta, estos autores estudiaron el suero de 60 pacientes esquizofrénicos, 30 sujetos sanos, 11 pacientes con Lupus eritematoso sistémico, 4 enfermos de Parkinson, 6 con carcinoma y 6 con otras enfermedades autoinmunes, hallando diferencias entre pacientes esquizofrénicos y resto de pacientes, consistentes en que el suero de los pacientes esquizofrénicos reaccionaba con una zona de tejido cerebral concreta (región septal y cabeza del núcleo caudado), en comparación al resto de pacientes, cuyo suero reaccionaba de manera inespecífica con todos los tejidos (hígado, pulmón, riñón y bazo).

En contraposición encontramos los trabajos siguientes: Whittingham et al (1968) informaron de resultados negativos en su estudio de detección de anticuerpos frente a células del cerebro de esquizofrénicos, mediante Inmunofluorescencia indirecta, en una muestra constituida por 53 pacientes esquizofrénicos, frente a 53 controles sanos. Logan & Deodhar (1970) no hallaron evidencia de la presencia de inmunoglobulinas frente a antígenos del núcleo o citoplasma de células cerebrales, ni localizadas en el cerebro, ni en la circulación, mediante inmunofluorescencia, en su muestra de 17 pacientes

esquizofrénicos, en comparación con un grupo control formado por 9 pacientes con enfermedades cerebrales orgánicas. Boehme et al (1973) no hallaron diferencias, ni en suero ni en el cerebro de individuos con esquizofrenia, frente a pacientes no psicóticos, mediante técnicas de inmunofluorescencia directa e indirecta, mostrando la presencia de anticuerpos frente a antígenos cerebrales en una alta proporción de sujetos, tanto esquizofrénicos, como no esquizofrénicos.

Baron et al (1977) incluyeron a familiares de primer grado de pacientes esquizofrénicos en su muestra. Obtuvieron resultados positivos en la búsqueda de un autoanticuerpo que reconoce especificidades antigénicas cerebrales en el suero de pacientes esquizofrénicos mediante radioinmunoensayo. Su muestra estaba constituida por 27 pacientes esquizofrénicos, 28 familiares de primer grado, 12 pacientes depresivos y 117 controles sanos. El suero de los pacientes esquizofrénicos presentó una tendencia a reaccionar con la región septal de cerebro humano postmortem, con mayor frecuencia que el suero de pacientes depresivos y sujetos sanos. Dicha tendencia también apareció en los familiares, por lo que puede ser compatible con un marcador genético de vulnerabilidad de esquizofrenia. Los resultados positivos no se correlacionaron con el subtipo diagnóstico, estado clínico, inicio de la enfermedad, frecuencia de recaídas, personalidad premórbida, sexo, ni edad.

Pandey et al (1981) trabajaron sobre la hipótesis autoinmune de la esquizofrenia mediante el estudio de anticuerpos anticerebro en pacientes esquizofrénicos y buscaron relaciones con parámetros clínicos, tales como la duración de la enfermedad, historia familiar, episodios anteriores y subtipo de esquizofrenia. La técnica utilizada fue la hemaglutinación y su material, el suero y el LCR de 54 pacientes esquizofrénicos, frente a 27 controles. Sus resultados mostraron una ausencia de anticuerpos en los controles, mientras que en los pacientes, la positividad fue del 48.1%. También observaron que si el paciente tenía historia familiar de esquizofrenia, la significación estadística era mayor.

DeLisi et al (1984) estudiaron los niveles séricos de inmunoglobulinas en una muestra de 85 pacientes admitidos en una unidad de agudos de psiquiatría, cuyos diagnósticos eran 53 trastorno depresivo mayor, 12 esquizofrenia crónica, 4 trastorno esquizofreniforme, 12 abuso de sustancias y 4 otros diagnósticos. Detectan en un subgrupo

de pacientes bajas concentraciones de Ig M (concretamente en 6 pacientes con depresión mayor, uno con esquizofrenia crónica y uno con trastorno de la personalidad); es decir, según estos autores, las bajas concentraciones de inmunoglobulinas no son específicas de los pacientes con esquizofrenia.

En 1987, Kelly y colaboradores no replicaron estos resultados. En su búsqueda de anticuerpos séricos frente a áreas concretas del cerebro, no encontraron diferencias en la incidencia, ni en el modelo de reactividad de anticuerpos contra el cerebro, en 55 pacientes esquizofrénicos frente a 32 sujetos sanos, en dos áreas, hipocampo y región parietal, mediante la técnica ELISA, utilizando dos cerebros diferentes como antígeno.

Heath et al (1989) identificaron en un 96% de pacientes esquizofrénicos sin tratamiento, autoanticuerpos Ig G contra una región septal del cerebro del mono Rhesus, frente a un 0% de sujetos control y 6% de pacientes esquizofrénicos con tratamiento antipsicótico. Su muestra estaba constituida por 66 pacientes esquizofrénicos, 25 de ellos sin tratamiento y 72 sujetos control, correspondientes a sujetos con otras enfermedades mentales, enfermedades médicas y sujetos sanos. La técnica utilizada fue Inmunoelectroforesis cruzada.

Sin embargo, posteriormente Knight et al (1990) intentaron reproducir estos hallazgos, utilizando el mismo método, en una muestra de 5 pacientes agudos (sólo 3 de ellos eran esquizofrénicos confirmados) frente a 9 controles y encontraron reactividad en el suero de los 14 individuos estudiados, tanto pacientes como controles.

Shima et al (1991) evaluaron la presencia de Ac anticerebro, mediante Inmunofluorescencia indirecta, en una muestra formada por 44 pacientes esquizofrénicos, 52 pacientes depresivos y 54 sujetos control. Diferenciaban 4 modelos de Ac anticerebro (Tipo A: frente a neuronas, Tipo B: vasos sanguíneos, Tipo C: frente al núcleo celular y Tipo D: anti células de la glía). Observaron que los Ac anticerebro se detectaban en casi un tercio de los pacientes esquizofrénicos, frente al resto de pacientes y sujetos control. Según los autores, la presencia de Ac anticerebro podría tener la capacidad de discriminar cuadros de psicosis funcionales.

Unos años más tarde, Yang et al (1994) relacionaron altas concentraciones séricas de anticuerpos antihipocampo con una baja producción in vitro de IL-2, en células

mononucleares de pacientes esquizofrénicos frente a controles. Aunque algunos de los sujetos sanos mostraban títulos elevados de anticuerpos, no se asociaba con disminución in vitro de IL-2. Estos resultados sugieren que la producción de anticuerpos anti hipocampo es un marcador de rasgo y la baja producción de IL-2, un marcador de estado.

Por último, Henneberg et al (1994) exploraron en el suero de pacientes esquizofrénicos, frente a controles, la prevalencia de Ac anticerebro, así como su relación con ciertas áreas cerebrales, mediante Inmunofluorescencia indirecta. La muestra estaba formada por 50 pacientes esquizofrénicos, de tipo paranoide, con episodio agudo y 50 sujetos control. El 70% de los pacientes, frente al 12% de los sujetos control, presentaron Ac Ig G e Ig M, anti-regiones cerebrales como corteza frontal, amígdala, girus cingular y área septal.

TABLA 1. Estudios de anticuerpos anticerebro en pacientes esquizofrénicos.

Estudio	Técnica	Material	Resultados
Fessel, 1963	Reacción de hemaglutinación.	174 sueros	Positivo
Rubin, 1965	Difusión doble	Suero de 10 esquizofrénicos	Negativo
Heath, 1967	Inmunofluorescencia	Cerebro de 14 esquizofrénicos y 19 controles. Suero de 60 esquizofrénicos.	Positivo
Whittingham, 1968	Inmunofluorescencia indirecta	Suero de 53 esquizofrénicos 53 sujetos control	Negativo.
Logan, 1970	Inmunofluorescencia	Suero de 8 esquizofrénicos 9 sujetos control	Negativo
Boehme, 1973	Inmunofluorescencia	Suero y cerebro de 35 pacientes, de ellos 12 esquizofrénicos	Negativo

Estudio	Técnica	Material	Resultados
Baron, 1977	Radioinmunoensayo	Suero de 27 esquizofrénicos 28 parientes, 1º grado 12 depresivos 117 controles	Positivo.
Pandey, 1981	Hemaglutinación	Suero y LCR de 54 esquizofrénicos y 27 controles	Positivo
Kelly, 1987	ELISA	Suero de 55 esquizofrénicos 32 controles	Negativo
Heath, 1989	Inmunoelectroforesis cruzada	Suero de: 66 esquizofrénicos 72 controles	Positivo
Knight, 1990	Inmunoelectroforesis cruzada	Suero de 5 enfermos agudos (3 esquizofrénicos) 9 controles	Negativo
Shima, 1991	Inmunofluorescencia indirecta	Suero de: 44 esquizofrénicos 52 depresivos 54 controles	Positivo
Yang, 1994	ELISA	Suero de: 49 esquizofrénicos 41 controles	Positivo
Henneberg, 1994	Inmunofluorescencia indirecta	Suero de: 50 esquizofrénicos 50 controles	Positivo

Positivo: Presencia de anticuerpos. Negativo: Ausencia de anticuerpos.

Posteriormente la mayoría de estudios se dirigieron a investigar la frecuencia de autoanticuerpos inespecíficos en el suero de pacientes psicóticos. Los anticuerpos más estudiados son los anticuerpos antinucleares (ANA). Otros autoanticuerpos analizados son

los anticuerpos anti-ácido desoxirribonucleico (Ac anti-DNA, nativo y desnaturalizado), Ac anti factor reumatoide, Ac anti antígenos extraíbles del núcleo (anti-ENA), anticardiolipina, antitiroideos, antihistonas y anticuerpos anti plaqueta. Además de estudiar la prevalencia de estos autoanticuerpos en los pacientes psicóticos, los investigadores intentaron buscar asociaciones con ciertas variables, tales como el tipo de enfermedad mental, el estado clínico, la edad o la medicación. Las principales características de estos trabajos se resumen en la tabla 2.

Como ya se ha comentado, la mayoría de estos estudios estaban basados en la detección de ANA (Yannitsi et al, 1990; Ganguli et al, 1992; Sirota et al, 1990 y 1993 y Spivak et al, 1995), encontrándose un aumento significativo de estos autoanticuerpos en los pacientes esquizofrénicos frente al grupo control sano. El único autor de la bibliografía consultada, en cuyo estudio el aumento de los ANA no alcanzó significación estadística es Villemain et al (1988).

El trabajo de Villemain et al (1988) estudió una batería de autoanticuerpos en pacientes psicóticos, incluyendo los anticuerpos ANA, anti-ds DNA, anti-ss DNA, antihistonas, anti-ENA y anticentrómero. Aunque no se detectó la presencia de ANA, estos autores encontraron un aumento significativo de anticuerpos antihistonas, asociado a episodio agudo de esquizofrenia paranoide, sin hallazgos en el resto de autoanticuerpos.

En cuanto al tratamiento antipsicótico se ha relacionado la frecuencia de autoanticuerpos con la dosis de tratamiento antipsicótico (Canoso et al, 1990). Estos investigadores utilizaron una muestra amplia y heterogénea en cuanto al diagnóstico, formada por 138 pacientes con esquizofrenia crónica, 14 pacientes esquizoafectivos, 21 con trastorno afectivo mayor, 3 con síndrome cerebral orgánico y 8 con otras enfermedades varias. Hallaron una asociación entre el fenotipo HLA B44, discinesia tardía, atrofia cerebral y disfunción cognitiva

Sirota et al (1990) investigaron el papel del componente autoinmune, frente al componente genético, en la esquizofrenia. Utilizaron una muestra de 28 familias con múltiples casos de esquizofrenia, constituida por 117 pacientes, 65 familiares sanos y 210 sujetos sanos emparejados. Observaron una mayor incidencia de autoanticuerpos (ANA, dsDNA y ssDNA) en pacientes esquizofrénicos frente a sujetos control. Al comparar

familiares sanos frente a controles, encontraron un aumento significativo de ANA y dsDNA, sin diferenciación estadística, entre familiares de pacientes esquizofrénicos y familiares de sujetos sanos.

Yannitsi et al (1990) evaluaron la influencia de múltiples variables, como la medicación, tipo de enfermedad psiquiátrica, edad y género, en la inducción de autoanticuerpos en las enfermedades mentales crónicas. Su muestra estaba compuesta por 179 pacientes esquizofrénicos, 20 pacientes con diversos trastornos psicóticos, 14 con trastorno afectivo mayor, 6 con trastorno límite de la personalidad, 6 con dependencia al alcohol, 18 con síndrome cerebral orgánico, 64 con retraso mental y 150 controles sanos. En la totalidad del grupo de pacientes, la prevalencia de ANA fue mayor. Hallaron una asociación entre ANA positivo, esquizofrenia y administración crónica de carbamazepina. La alta prevalencia de autoanticuerpos también se asoció a la edad.

Chengapa et al (1991) estudiaron la alta prevalencia de Ac anticardiolipina, en pacientes esquizofrénicos, frente a un grupo control sano, como un posible efecto de la medicación. Analizaron una muestra de 79 pacientes esquizofrénicos, de los cuales 18 eran un primer episodio, frente a un grupo control de 85 sujetos. El aumento de Ac anticardiolipina apareció tanto en pacientes en tratamiento, como en pacientes sin tratamiento.

Ganguli et al (1992) estudiaron una batería de autoanticuerpos en 225 pacientes esquizofrénicos o esquizoafectivos, frente a 327 sujetos control. Únicamente los ANA presentaron un aumento significativo en pacientes. Al comparar pacientes esquizofrénicos sin tratamiento, frente a sujetos control, el aumento de los autoanticuerpos no alcanzó significación estadística.

Sirota et al (1993) se centraron en el estudio de autoanticuerpos en pacientes esquizofrénicos, incluyendo a familiares de primer grado. Encontramos 2 trabajos publicados en el año 1993, uno centrado en los anticuerpos anti-Sm y el otro en anticuerpos antinucleares (ANA), anti-DNA cadena simple y doble. La muestra la componen 28 familias con varios casos de esquizofrenia, concretamente 117 esquizofrénicos, 65 familiares sanos de primer grado y 189 controles. Los resultados mostraron un aumento de dichos anticuerpos, tanto en pacientes como en familiares sanos, descartando el efecto del

tratamiento antipsicótico. En el caso de los ANA, hallaron una diferencia en la especificidad del isotipo, de forma que en los familiares sanos, predominaba el isotipo Ig G, mientras que en pacientes, predominó el isotipo Ig M.

El estudio de la prevalencia de los ANA y su relación con el tratamiento antipsicótico, es el objetivo del trabajo de Spivak et al (1995). En él observaron un aumento significativo de los ANA en pacientes esquizofrénicos crónicos frente a 37 controles. Al dividir el grupo de pacientes esquizofrénicos según su tratamiento (35 pacientes con haloperidol, 35 sin fármacos en los últimos tres meses y 15 libres de tratamiento), no hallaron diferencias entre los distintos grupos, por lo que descartó el efecto de la medicación antipsicótica en la producción de autoanticuerpos.

El trabajo de Balanzá et al (1998) estudió la presencia de autoanticuerpos en un grupo de pacientes psicóticos formado por 21 pacientes esquizofrénicos, 8 con trastorno bipolar y 7 esquizoafectivos. Estudiaron la presencia de 9 autoanticuerpos en suero: anticuerpos antinucleares, anti ADN de cadena simple y doble, antiantígeno Smith, antirribonucleoproteínas y factor reumatoide y encontraron una relación entre la presencia de autoanticuerpos, con una menor dominancia manual derecha y una mayor puntuación total del SCAN. No hallaron diferencias según el diagnóstico.

En el trabajo de Schwarz et al (1999) descubrieron la relación entre altos títulos de Ac contra HSP 60, con altos niveles de sIL-2R y sICAM-1; además las alteraciones inmunológicas observadas eran más pronunciadas durante el tratamiento antipsicótico.

En casi todos estos trabajos, encontramos algunas limitaciones metodológicas, como la composición heterogénea de las muestras, que incluyeron a pacientes esquizofrénicos, esquizoafectivos, bipolares (Balanzá et al 1998, Ganguli et al 1992, Villemain et al 1988), cuadros orgánicos (Canoso et al 1990) e incluso trastornos de personalidad, dependencia al alcohol y retraso mental (Yannitsi et al 1990). La limitación principal encontrada es la ausencia de grupo control (Balanzá et al 1998, Canoso et al 1990) o el tamaño reducido de éste, frente a la muestra de pacientes (Spivak et al 1995, Villemain et al 1988 y Sinyakov et al 2003).

En los últimos años se ha desviado el foco de atención del estudio de autoanticuerpos inespecíficos hacia el análisis de autoanticuerpos que reconocen estructuras

más concretas, como receptores cerebrales y plaquetas (Sinyakov et al, 2003; Tanaka et al, 2003 y Borda et al, 2004).

Sinyakov et al (2003) estudiaron los anticuerpos dirigidos contra las plaquetas y su correlación con variables psicométricas (puntuación en la escala BPRS). Su muestra estaba constituida por 36 pacientes esquizofrénicos, de los cuales eran 31 hebefrénicos y 5 paranoides, todos en tratamiento antipsicótico durante al menos 1 año. La muestra control la formaban 8 sujetos sanos. Hallaron una correlación negativa entre la actividad de los anticuerpos antiplaquetas y la gravedad de la enfermedad, en fase crónica de la enfermedad. Esta correlación negativa la explicaban como un posible papel protector de los anticuerpos, de forma que plantearon la autoinmunidad como una respuesta protectora del organismo, más que como un factor etiológico.

Examinar la presencia de autoanticuerpos contra receptores de neurotransmisores en los trastornos psiquiátricos es el objetivo del trabajo de Tanaka et al (2003). Utilizaron una muestra compuesta por 44 pacientes psicóticos (34 con esquizofrenia, 4 esquizofreniformes, 4 trastorno delirante y 2 psicosis breves), 63 pacientes con trastorno del estado de ánimo (33 con depresión mayor, 24 bipolar tipo I y 6 bipolar tipo II), 15 sujetos con otros trastornos psiquiátricos (9 ansiedad, 1 somatoforme, 1 disociativo, 1 adaptativo y 3 trastorno de personalidad), 52 sujetos control y 33 pacientes con enfermedades autoinmunes. Los receptores estudiados fueron: el receptor colinérgico muscarínico (CHRM1), opioide (OPRM1), hidroxitriptamina (HTR1A) y dopamina (DRD2). Detectaron con mayor frecuencia la presencia de uno o más autoanticuerpos contra los receptores de los neurotransmisores en pacientes con trastornos psiquiátricos. Los anticuerpos más frecuentes fueron los anticuerpos anti-CHRM1 en más de un 30% de los pacientes psiquiátricos, sin especificidad por ningún trastorno concreto, ni correlación con ningún síntoma psiquiátrico. Los anticuerpos anti-OPRM1 eran positivos en un 20.5% de los pacientes con trastornos psicóticos y se correlacionaban con desorganización conceptual, comportamiento alucinatorio, afecto aplanado y desorientación. Los anticuerpos anti-HTR1A se asociaron significativamente con el retardo motor; mientras que los anticuerpos contra el receptor DRD2 se asociaban significativamente con la severidad de las ideas de culpa y humor depresivo, y se correlacionaban negativamente con el comportamiento alucinatorio, contenido inusual del pensamiento y afecto aplanado. Un

resultado interesante de este trabajo fue la relación que encuentran entre el síndrome neuroléptico maligno (SNM) y altos títulos de estos anticuerpos. En resumen, la presencia de autoanticuerpos contra receptores de neurotransmisores puede jugar un papel importante en un subgrupo de pacientes psiquiátricos.

Borda et al (2004) estudiaron la presencia de autoanticuerpos circulantes capaces de interaccionar con el receptor muscarínico del astrocito, mAChR, en sujetos esquizofrénicos. A través de una técnica de Inmunofluorescencia indirecta, demostraron su presencia en 15 pacientes con esquizofrenia paranoide, todos en tratamiento antipsicótico, frente a 15 sujetos control. Relacionaron este hallazgo con la hipótesis autoinmune de la esquizofrenia, subrayando la importancia de las células glía en los procesos de migración neuronal, desde la zona ventricular a la corteza frontal (Niizato et al, 2001). A esto se le suma el papel en proporcionar a las neuronas nutrientes y energía, formación de las sinapsis y síntesis de neurotransmisores (Cotter et al, 2001) todo ello relevante en la etiopatogenia de la esquizofrenia.

TABLA 2. Estudios de autoinmunidad en psicóticos.

Estudio	Objetivos	Muestra	Resultados	Observaciones
Villemain, 1988.	Estudiar una batería de autoanticuerpos: ANA, anti-ds DNA, anti-ss DNA, antihistonas, anti-ENA y anticentrómero, en pacientes psicóticos.	81 esquizofrénicos 11 trast. bipolar 19 trast. unipolar 20 controles	Aumento significativo únicamente de Ac. antihistonas; se asocia a episodio agudo de esquizofrenia paranoide.	Muestra de controles escasa Todos bajo tratamiento, con tendencia a un efecto del litio. No corrobora el aumento de ANA.
Canoso, 1990	Relacionar la prevalencia de autoanticuerpos (anticoagulante lúpico, anticardiolipina, ANA y factor reumatoide) con la medicación AP: Largactil Otra fenotiazina AP no fenotiazínico	138 esquizofrenia crónica 14 esquizoafectivo 21 trast. afectivo mayor 3 síndr. cerebral orgánico 8 miscelánea Todos varones.	Desarrollo de autoanticuerpos dosis-dependiente. Diferencias en el tipo de autoanticuerpo según el AP. Asociación con fenotipo HLA B44, discinesia tardía, atrofia cerebral y disfunción cognitiva.	Muestra heterogénea en cuanto al diagnóstico. Ausencia de sexo femenino. Ausencia de grupo control.

Estudio	Objetivos	Muestra	Resultados	Observaciones
Sirota, 1990	Investigar la contribución del componente autoinmune vs genérico	28 familias con casos múltiples 117 pacientes 65 parientes 210 sujetos sanos	Mayor incidencia en esquizofrénicos de ANA, dsDNA, frente a sujetos sanos. Aumento significativo de ANA y dsDNA en familiares sanos vs control. No diferencias significativas entre esquizofrénicos y familiares.	La autoinmunidad juega un papel, pero no existe evidencia suficiente para clasificar la esquizofrenia como enfermedad autoinmune.
Yannitsi, 1990.	Evaluar la influencia de la medicación, enf.psiquiátrica, edad y género, en la inducción de autoanticuerpos en trast. mental crónico.	179 esquizofrénicos 20 trast.psicóticos varios 14 trast. afectivo mayor 6 trast. límite 6 dependencia al alcohol 18 síndr.cerebral orgánico 64 retraso mental 150 controles.	En la totalidad del grupo, la prevalencia de ANA es mayor. Asociación entre ANA , esquizofrenia y administración crónica de carbamazepina. Alta prevalencia de autoanticuerpos asociada a la edad. Ac.anticardiolipina Ig M en esquizofrénicos, e Ig G en retraso mental.	Muestra heterogénea. Importancia de valorar variables como edad, diagnóstico, tratamiento.
Chengappa, 1991	Distinguir los efectos debidos a la enfermedad, de los ocasionados por la medicación, para explicar la alta prevalencia de Ac. anticardiolipina (ACA).	79 esquizofrénicos (18 primer episodio). 85 controles emparejados	Alta prevalencia de Ig M ACA en pacientes medicados. Aumento de Ig G ACA en un subgrupo de medicados y en primer episodio.	No llega a ninguna conclusión.
Ganguli, 1992	Estudiar la prevalencia de 7 autoanticuerpos: Tiroglobulina y tiroideo microsomal, ANA, músculo de boca, mitocondrial, contra la célula parietal gástrica y factor reumatoide.	225 psicóticos (esquizofrenia o esquizoafectivo; 53 primer episodio) 327 controles	Aumento significativo de ANA en esquizofrénicos. Elevación no significativa de Ac. contra la célula gástrica parietal.	No distinguen según diagnóstico. Descarta el efecto del tratamiento antipsicótico. Aumento con la edad. Considera la posibilidad de un LES no diagnosticado.

Estudio	Objetivos	Muestra	Resultados	Observaciones
Sirota, 1992.	Estudiar la prevalencia de Ac. anti-Sm en familias con varios casos de esquizofrenia.	117 esquizofrénicos (103 libres de medicación mínimo 3 meses) 65 parientes 1er. grado sanos. 189 controles.	Aumento de Ac. Anti Sm en pacientes y familiares sanos.	Descarta el efecto del tratamiento.
Sirota, 1993.	Repite el estudio del año 92, pero con Ac. frente al DNA (ANA, anti-ds DNA y anti-ss DNA)	119 esquizofrénicos (libres de medicación mínimo 3 meses) 63 familiares sanos 1er. grado. 210 controles.	Aumento de ANA en pacientes y familiares sanos. Especificidad del isotopo: Ig G en parientes sanos, e Ig M en pacientes.	Descarta el efecto del tratamiento.
Spivak, 1995.	Determinar la presencia de ANA en 3 grupos de pacientes esquizofrénicos crónicos.	85 esquizofrénicos (35 con haloperidol, 35 sin medicación en 3 meses y 15 libres de fármacos) 37 controles	Aumento significativo de ANA en pacientes.	No diferencias según tratamiento, edad o género.
Balanzá, 1998	Relacionar la presencia de positividad autoinmune con dominancia manual y puntuación del SCAN.	21 esquizofrénicos 8 trast. bipolar 7 esquizoafectivos	No diferencias en los niveles de Ac. según el diagnóstico Asociación con menor dominancia manual derecha y mayor puntuación total del SCAN.	Muestra escasa Ausencia de grupo control Todos bajo fármacos.
Schwarz, 1999.	Investigar una combinación de parámetros inmunes solubles y humorales (HSP 60, sICAM-1 e IL-2R), en esquizofrénicos, antes y durante el tto. AP.	30 esquizofrénicos 31 controles	Altos títulos de Ac. contra HSP 60 se correlacionan con altos niveles de sIL-2R y sICAM-1).	Las alteraciones inmunológicas observadas son más pronunciadas durante el tto. AP.
Sinyakov, 2003	Anticuerpos contra las plaquetas	36 esquizofrénicos crónicos 31 hebefrénicos 5 paranoides 8 controles	Correlación negativa entre actividad autoinmune y severidad total de la enfermedad.	Interpretan la autoinmunidad como una respuesta protectora.

Estudio	Objetivos	Muestra	Resultados	Observaciones
Tanaka, 2003	Autoanticuerpos contra 4 clases de receptores de neurotransmisores.	44 psicóticos 63 trast. ánimo 15 otros trast psiq 52 sujetos control 33 enf, autoinmunes	Presencia de uno ó más autoanticuerpos contra los receptores de neurotransmisores en pacientes psiquiátricos.	Relación con Síndrome neuroléptico maligno.
Borda, 2004	Anticuerpos contra el receptor muscarínico de los astrocitos.	15 esquizofrénicos paranoides 15 sujetos control	Resultados positivos	Importancia de las células de la glía.

1.1.3 CITOCINAS.

Interleucina-2 e IL-6 son las dos citocinas más estudiadas en relación con la esquizofrenia y nos hemos centrado en ellas en esta revisión bibliográfica.

Los estudios publicados en relación a dichas citocinas son muy numerosos (ver Tabla 3).

Interleucina-2: La mayoría de autores coinciden en que la producción in vitro de IL-2 por células mononucleares de sangre periférica (CMSP), tras estimulación con agentes mitógenos, se encuentra disminuida en los pacientes esquizofrénicos, en relación a sujetos sanos control (Villemain et al, 1989; Ganguli et al, 1992, 1995; Bessler et al, 1995; Hornberg et al, 1995; Wilke et al, 1996; Rothermundt et al, 1996, 1998; Kim et al, 1998; Cazzullo et al, 1998; Müller et al, 1999; Arolt et al, 2000; Kaminska et al, 2001 y Zhang et al, 2002b). Los autores intentaron asociar este hallazgo con variables clínicas y argumentan diversas hipótesis fisiopatológicas. La mayoría coinciden en identificar a un subgrupo de pacientes, con unos rasgos clínicos característicos, en los que aparece esta alteración; los rasgos clínicos característicos se pueden sintetizar en pacientes psicóticos con mala evolución.

Villemain et al (1989) hallaron en 16 pacientes esquizofrénicos sin tratamiento antipsicótico, una disminución de la producción de IL-2, atribuyéndolo a un defecto intrínseco de las células T. No encontraron alteraciones en la respuesta proliferativa de CMSP tras estímulo con agentes mitógenos.

Ganguli et al (1992) buscaron identificar pacientes esquizofrénicos con un componente autoinmune e intentaron relacionar las alteraciones en los niveles de citocinas con la positividad de autoanticuerpos en los pacientes. La muestra estaba compuesta por 122 pacientes esquizofrénicos, en fase aguda y en remisión, frente a 98 controles. Sólo los enfermos con autoanticuerpos positivos mostraron una disminución significativa de la producción de IL-2 in vitro. Para estos autores la producción de autoanticuerpos es un marcador de rasgo estable, útil para identificar individuos con una probabilidad más alta de mostrar anormalidades inmunológicas funcionales, tales como la alteración de la producción de IL-2, que considera un marcador de estado clínico.

Unos años más tarde Ganguli et al (1995) investigaron la relación entre la producción de IL-2 in vitro por CMSP con la edad de inicio de la enfermedad y los síntomas negativos, en una muestra de 33 pacientes esquizofrénicos en su primer episodio, frente a 33 controles sanos, observando una correlación significativa positiva entre la disminución de la producción de IL-2 y la edad de inicio temprana de la enfermedad, y una relación inversa con la presencia de síntomas negativos.

Bessler et al (1995) investigaron el efecto del tratamiento antipsicótico sobre la producción de citocinas. En su estudio compararon 23 pacientes esquizofrénicos en distinto estado de tratamiento, en concreto 7 pacientes sin tratamiento antipsicótico y 16 pacientes con tratamiento (concretamente 4 con haloperidol, 9 con fenotiacinas y 9 con sulpiride), frente a 19 controles sanos. Hallaron una disminución de IL-2 en pacientes esquizofrénicos sin tratamiento, frente a sujetos control. En los pacientes esquizofrénicos con tratamiento antipsicótico, no existían diferencias frente a controles, por lo que descartaron el efecto del tratamiento antipsicótico en las alteraciones inmunitarias halladas. En el caso de pacientes en fase de remisión, no encontraron diferencias entre los pacientes esquizofrénicos y los controles. Tampoco hallaron ninguna correlación entre la puntuación de la escala BPRS y la producción de IL-2.

Hornberg et al (1995) estudiaron la producción in vitro de citocinas (IL-2, IFN- γ , IL-6, sIL-2R) en 37 pacientes esquizofrénicos, tras estímulo con fitohemaglutinina, frente a 42 controles sanos. En los pacientes esquizofrénicos encontraron disminuida la producción de IL-2, relacionándolo con mal pronóstico.

En el estudio de Wilke et al (1996) dividieron a los pacientes esquizofrénicos según subtipo de enfermedad, conformando su muestra 20 pacientes con esquizofrenia paranoide, 25 en fase residual y 6 con otros subtipos clínicos. No hallaron diferencias significativas en la disminución de IL-2 entre pacientes esquizofrénicos, considerando al grupo en su totalidad y controles, pero en la submuestra de pacientes paranoides, hallaron una tendencia a la disminución de esta citocina. Así pues, relacionaron la disminución de IL-2 con el subtipo esquizofrenia paranoide. No observaron ninguna correlación con otros parámetros tales como duración de la enfermedad, historia familiar de trastorno psiquiátrico, puntuación de la PANSS o consumo de alcohol o tabaco.

Rothermundt et al (1996) estudiaron la producción de IL-2 por células mononucleares, junto a IFN- γ e IL-10, en 25 pacientes con esquizofrenia en fase aguda. Hallaron niveles significativamente más bajos de IL-2 e IFN- γ en los pacientes esquizofrénicos en relación a los controles sanos. Posteriormente, en el año 1998, corroboraron estos hallazgos en una muestra más amplia, formada por 44 pacientes esquizofrénicos en brote agudo, frente a 44 sujetos control.

Cazzullo et al (1998) analizaron la producción de IL-2 in vitro, IFN- γ e IL-10 en pacientes esquizofrénicos, para evaluar si a través de la inmunidad, los pacientes podían dividirse en distintos subtipos diagnósticos. Compararon 37 pacientes esquizofrénicos crónicos frente a 40 sujetos control. Los pacientes con esquizofrenia paranoide producían menos IL-10 que los otros subtipos diagnósticos de esquizofrenia. Confirmaron la disminución de la producción de IL-2 in vitro en pacientes esquizofrénicos frente a un grupo control.

Kim et al (1998) en una muestra escasa y heterogénea, compuesta por 16 pacientes esquizofrénicos, 9 subtipo paranoide y 7 subtipo indiferenciada, de raza no caucásica, frente al mismo número de controles, verificaron la disminución de IL-2 en sujetos de otras razas, concretamente pacientes esquizofrénicos coreanos. También investigaron posibles

asociaciones con la severidad de los síntomas, a través de la escala BPRS, sin hallar ninguna correlación significativa.

Arolt et al (2000) investigaron la producción de IL-2 e IFN- γ en pacientes esquizofrénicos en fase aguda y su correlación con la clínica, a través de las escalas BPRS y PANSS. Evaluaron a 29 pacientes esquizofrénicos en tres momentos, al ingreso, a los 14 días y a los 28 días, frente a 29 sujetos control. Hallaron una asociación entre pacientes esquizofrénicos y disminución de la producción de IL-2 e IFN- γ , tanto en fase aguda como en fase de remisión precoz.

Kaminska et al (2001) corroboraron la disminución de la producción in vitro de IL-2 en pacientes esquizofrénicos frente a sujetos control (24 pacientes esquizofrénicos paranoides, emparejados con sujetos control)

Zhang et al (2002b), exploraron la relación entre la producción de IL-2 por células mononucleares y las células T CD4+, en 30 pacientes esquizofrénicos de raza no caucasiana, frente a 30 sujetos control. Hallaron una disminución significativa tanto en las células CD4+, como en la producción de IL-2 in vitro en pacientes, frente a sujetos control. Relacionaron la baja producción de IL-2 in vitro, con la disminución de las células T.

En cambio, los trabajos que describen un aumento in vitro de producción de IL-2 por linfocitos son escasos (O'Donnell et al, 1996 y Cazzullo et al, 2001).

O'Donnell et al (1996) investigaron la capacidad funcional de los linfocitos para producir IL-2 y sIL-2R en 13 pacientes psicóticos medicados (12 con esquizofrenia y 1 esquizofreniforme) y 13 sin tratamiento (8 afectos de esquizofrenia y 5 de trastorno esquizofreniforme), frente a 13 sujetos control sanos. En contradicción con otros trabajos observaron un aumento significativo en la producción de IL-2 in vitro por células mononucleares en pacientes esquizofrénicos libres de tratamiento antipsicótico; junto a ello apareció una relación inversa entre estos niveles y la subescala de la SAPS, concretamente comportamiento extravagante y trastornos formales del pensamiento.

Cazzullo et al (2001) estudiaron la producción in vitro de citocinas (IL-2, IL-4, IL-10 e IFN- γ) en 33 pacientes esquizofrénicos, todos ellos libres de tratamiento antipsicótico,

frente a 33 controles sanos. En sus resultados hallaron un aumento de IL-2 e IFN- γ in vitro, sin diferencias en el resto de citocinas. Tampoco observaron diferencias entre pacientes con tratamiento o sin tratamiento, ni en pacientes con un único episodio o múltiples episodios.

En el análisis de la expresión de IL-2 en sobrenadantes de cultivo de linfocitos estimulados, la mayoría de autores han descrito una disminución de la concentración de esta citocina en relación a los resultados obtenidos en cultivos de un grupo control de personas sanas. Sin embargo en suero, algunos autores han descrito un aumento de la concentración de IL-2 en suero (Kim et al, 2000 y Zhang et al 2002a); mientras que otros autores (Theodoropoulou et al, 2001 y Mahendran et al, 2004), no verifican este resultado.

Kim et al (2000) en su estudio investigaron la correlación entre citocinas (IL-2 e IL-6), neurotransmisores y psicopatología; también investigaron la posible influencia del tratamiento con antipsicóticos en estas variables. La muestra estaba constituida por 25 pacientes esquizofrénicos varones, sin tratamiento antipsicótico en los últimos 6 meses, que presentaban un cuadro psicótico agudo, a los que se les administró haloperidol y se reevaluaron a los 2 meses. Los pacientes esquizofrénicos mostraban niveles aumentados de la concentración de IL-2 en plasma, en comparación con los sujetos control, sin diferencias en la concentración de IL-6. Estos autores observaron una correlación positiva significativa en los pacientes esquizofrénicos entre niveles de IL-2 y ácido homovanílico (HVA), niveles de IL-2 y puntuación de la escala SAPS y niveles de IL-6, SANS y duración de la enfermedad. Tras los dos meses de tratamiento, los niveles de IL-2 disminuyeron en plasma. Relacionaron la concentración de IL-2 con los síntomas positivos y la dopamina, a través del HVA y la concentración de IL-6 con síntomas negativos.

Zhang et al (2002a) estudiaron los niveles séricos de IL-2 (también de la IL-6 y la IL-8) en una muestra de 70 pacientes esquizofrénicos de origen asiático, sin tratamiento antipsicótico, frente a 30 sujetos control. Los niveles séricos de las citocinas estudiadas estaban aumentados significativamente en los pacientes. También presentaron una relación inversa significativa entre los niveles de IL-2 y la subescala P de la Escala de los síndromes positivo y negativo de la esquizofrenia (PANSS).

Theodoropoulou et al (2001) determinaron los niveles de IL-2 en suero, junto a otras citocinas, IL-1B y TNF- α , en una muestra amplia de 82 pacientes esquizofrénicos, frente a 62 controles sanos, con resultados discordantes a los trabajos anteriores. Estos autores hallaron una disminución de los niveles de IL-2 séricos, que explican por la presencia de receptor de IL-2 soluble en el suero en las muestras analizadas. Interleucina-2 se encuentra ligada a su receptor soluble y de este modo no puede ser detectada, lo que se traduce en una disminución de sus niveles séricos.

Mahendran et al (2004) evaluaron los niveles de IL-2, su relación con la duración de la enfermedad, psicopatología y efectos del tratamiento en 30 pacientes esquizofrénicos crónicos, frente a 10 controles, todos ellos de origen asiático. En su trabajo, los niveles de IL-2 se encontraron significativamente más bajos en los pacientes esquizofrénicos que en los controles, manteniéndose a lo largo de la enfermedad. También observaron una correlación negativa con la duración de la enfermedad y positiva con la dosis de medicación.

En el LCR de pacientes, el estudio de Licinio et al (1993) realizado con pacientes esquizofrénicos no medicados y el de McAllister et al (1995) mostraron un aumento de los niveles de IL-2. Sus autores defienden que el análisis en LCR confiere una mayor fiabilidad de los resultados, argumentando que los niveles plasmáticos, no siempre son reflejo de los procesos que ocurren en el cerebro.

Licinio et al (1993) hallaron un aumento de IL-2 en LCR, pero no de IL-1 α , en 10 pacientes esquizofrénicos, sin tratamiento antipsicótico en las últimas dos semanas, frente a 10 controles sanos emparejados. Descartaron que se debiera a factores inespecíficos, ya que aparece alterada únicamente la concentración de IL-2 y no de IL-1 α . Postulan que IL-2 actúa como mediador entre la neurotransmisión dopaminérgica y los cambios en la inmunidad y/o cambios morfológicos.

McAllister et al (1995) afirmaron que los niveles altos de IL-2 en LCR son un predictor significativo de recaída. Su estudio parte de 79 pacientes esquizofrénicos en fase aguda, que tras 3 meses de estabilización con tratamiento antipsicótico, fueron sometidos a un tratamiento doble ciego (haloperidol frente a placebo) durante dos semanas, participando

en esta fase sólo 64 pacientes. Los niveles de IL-2 en LCR se encontraron aumentados significativamente en aquellos pacientes con riesgo de empeoramiento.

Sin embargo, otros trabajos como el de Rapaport et al (1997) no hallaron diferencias en la concentración de IL-2 en LCR entre pacientes y controles al estudiar a una muestra compuesta por 60 pacientes esquizofrénicos, hospitalizados y con tratamiento, frente a 21 sujetos control.

Otra forma de estudiar la IL-2 es a través de su receptor soluble, sIL-2R, en el plasma de los pacientes. La estimulación de los linfocitos induce la expresión del receptor de IL-2 en la superficie celular, liberándose a la sangre en forma soluble, sIL-2R, el cual puede ser interpretado como un marcador de la activación de linfocitos. Ganguli y Rabin (1989), Rapaport et al (1994a), Maes et al (1995) y Hornberg et al (1995), demostraron un aumento de sus niveles plasmáticos, frente a sujetos control sanos. También Wilke et al (1996), Akiyama et al (1999) y Gaughran et al (2001).

Rapaport et al (1994a) evaluaron los niveles séricos de sIL-2R en 12 pacientes esquizofrénicos sin tratamiento antipsicótico, frente a 14 sujetos control; y en 30 pacientes esquizofrénicos, con tratamiento antipsicótico, que padecían discinesia tardía, frente a 12 pacientes que no presentaban discinesia. Relacionaron los altos niveles de sIL-2R, con pacientes esquizofrénicos con tratamiento que padecían discinesia tardía.

Maes et al (1995) estudiaron in vivo la función inmune en pacientes esquizofrénicos y con depresión mayor, a través de las citocinas IL-1B, IL-6, sIL-2R y TfR (Receptor de transferrina). La muestra estaba compuesta por 11 pacientes esquizofrénicos, 13 con depresión mayor y 28 controles. Los pacientes se encontraban en fase aguda, ingresados y sin tratamiento antipsicótico. Los niveles de sIL-2R y TfR se encontraron aumentados significativamente en el plasma de los pacientes esquizofrénicos y de los pacientes con depresión mayor, en relación al grupo control de personas sanas.

Hornberg et al (1995) en el trabajo citado anteriormente, observaron junto a la disminución in vitro de IL-2, un aumento in vivo del receptor sIL-2R.

Akiyama et al (1999) midieron los niveles séricos de sIL-2R, antes y tras la exposición a tratamiento antipsicótico y buscaron correlaciones con variables clínicas, utilizando la escala PANSS. La muestra estaba formada por 26 pacientes esquizofrénicos (10 subtipo paranoide, 7 desorganizada y 9 esquizofrenia indiferenciada), frente a 27 sujetos control. En los pacientes esquizofrénicos se observó un aumento de los niveles séricos de las citocinas IL-6 e IL-1, manteniéndose dicho aumento, a lo largo de las 8 semanas de tratamiento. También observaron una correlación entre los niveles de sIL-2R y la severidad de los síntomas.

Gaughran et al (2001) examinaron los niveles de sIL-2R en diferentes fases de la enfermedad, fase aguda y fase de remisión, en una muestra compuesta por 10 pacientes esquizofrénicos y 10 sujetos control. En los pacientes apareció un aumento de los niveles de dicho receptor en ambas fases de la enfermedad, frente a sujetos control. Al año siguiente, Gaughran et al (2002) estudiaron los niveles séricos de sIL-2R en familiares de primer grado de pacientes con esquizofrenia. La muestra constaba de 51 familiares (9 padres, 13 madres, 17 hermanas y 12 hermanos) comparados frente a 126 controles. Los resultados mostraron valores medios de sIL-2R en hermanos sanos superiores a los controles. En conclusión, las alteraciones inmunitarias aparecieron también en familiares sanos de pacientes esquizofrénicos.

Sin embargo, otros trabajos, no confirman estos resultados (Baker et al, 1996 y Erbagci et al, 2001, *vide infra*).

Interleucina-6: La mayoría de autores han encontrado un aumento de los niveles plasmáticos de IL-6 en pacientes esquizofrénicos, frente a sujetos control (Ganguli et al, 1994; Maes et al, 1995; Naudin et al, 1996; Frommberger et al, 1997; Müller et al, 1999; Van Kammen et al, 1999; Akiyama et al, 1999; Kaminska et al, 2001; Zhang et al, 2002 y Nunes et al, 2006). En relación a posibles variables clínicas, asociadas a dichos resultados, las conclusiones son controvertidas. Según refieren Ganguli et al (1994) y Van Kammen et al (1999) los niveles de IL-6 disminuyen en la fase aguda de la enfermedad y aumentan en la fase de remisión. Para estos autores, el estrés que acompaña a la fase aguda, aumenta el cortisol, el cual suprime la producción de IL-6.

Ganguli et al (1994) evaluaron los niveles de IL-6 en 128 pacientes esquizofrénicos, de los cuales, 24 nunca habían recibido tratamiento, frente a 110 controles. Los pacientes esquizofrénicos mostraron un aumento de los niveles de IL-6, frente a los controles. Además en este trabajo se observa una correlación entre los niveles de la IL-6 y la duración de la enfermedad.

Van Kammen et al (1999) examinaron los niveles de IL-6 en plasma y en LCR de pacientes esquizofrénicos. Para el estudio de niveles en plasma, la muestra estaba compuesta por 43 pacientes y 16 controles, mientras que para el estudio de LCR, la muestra aumentó a 61 pacientes y 25 controles. Estos autores encontraron un aumento significativo de IL-6 en plasma de los pacientes, frente a controles, reflejado como una fuerte tendencia en LCR. Los niveles plasmáticos de IL-6 disminuyeron tras la reagudización, al retirar la medicación, siendo IL-6 un indicador de estado dependiente, mientras que en el LCR, IL-6 permaneció elevada, independientemente del estado clínico.

Sin embargo, Naudin et al (1996) y Frommberger et al (1997) encontraron un aumento de niveles en la fase aguda de la enfermedad, con una marcada reducción en fase de remisión.

Naudin et al (1996) estudiaron a 30 pacientes esquizofrénicos, entre ellos 14 en fase aguda y 16 en fase residual, frente a un grupo de 15 sujetos control. Relacionaron la alteración de IL-6 con un proceso inflamatorio específico que afectaría a la regulación de su síntesis, ya que no observaron alteración en los niveles del TNF- α . No hallaron correlación alguna entre la concentración de IL-6 y variables como edad, género, destreza manual, puntuación PANSS, dosis diaria de fármaco, duración de la enfermedad y diversas formas clínicas.

Frommberger et al (1997) explicaron este hallazgo como el reflejo de un estrés inespecífico, de forma que la percepción de la calidad de vida de los pacientes esquizofrénicos, con secuelas y dificultades en su vida diaria, durante la fase de remisión de la enfermedad, actúa como factor estresante, que no es percibido durante la fase aguda de enfermedad. Su muestra estaba compuesta por 32 pacientes con esquizofrenia y 12 pacientes con depresión, frente a 12 controles sanos.

Kim et al (2000) y Akiyama et al (1999) correlacionaron los niveles séricos de IL-6 con una puntuación negativa, evaluada por la escala SANS y duración de la enfermedad.

Lin et al (1998) hallaron niveles más altos de IL-6 y su receptor en aquellos pacientes esquizofrénicos resistentes al tratamiento.

En la revisión de Müller et al (1999 y 2000) estos autores relacionaron un mayor aumento de la concentración de IL-6 en pacientes esquizofrénicos con un curso desfavorable de la enfermedad, consistente en mayor duración, resistencia al tratamiento o síntomas alucinatorios o paranoides más marcados.

Nunes et al (2006) estudiaron los niveles séricos de IL-6 y la presencia de anticuerpos contra el hipocampo, en pacientes con esquizofrenia y en sus familiares. La muestra de estudio estaba formada por 50 pacientes esquizofrénicos crónicos en tratamiento antipsicótico, 50 controles sanos, 48 familiares con trastorno del ánimo y 41 familiares sin trastorno mental. Los niveles de IL-6 fueron significativamente más altos en pacientes esquizofrénicos y en familiares con trastorno del humor, en comparación a los controles y a los familiares sin enfermedad mental. Los autoanticuerpos estaban aumentados en pacientes y familias, frente a controles, aunque este aumento no alcanzó significación estadística.

Nuevamente el estudio de Baker et al (1996) no hallaba diferencias, ni el estudio de Erbagci et al (2001), mientras que el estudio de Katila et al (1994) hallaba niveles de IL-6 casi indetectables en plasma de pacientes esquizofrénicos.

Baker et al (1996) estudiaron las concentraciones séricas de algunas citocinas, entre ellas la IL-6 y el sIL-2R, en 48 pacientes con esquizofrenia, caracterizados por ser refractarios al tratamiento antipsicótico y crónicos en su evolución (duración media de la enfermedad 12.3 años). Al comparar los resultados con los obtenidos en 34 sujetos control, no hallaron diferencias entre pacientes y controles en las concentraciones séricas de las citocinas.

Erbagci et al (2001) estudiaron las concentraciones séricas de sIL-2R e IL-6 en pacientes esquizofrénicos y su relación con la psicopatología y con la respuesta al tratamiento con risperidona. Estudiaron a 34 pacientes ingresados con síntomas agudos y

tras la administración durante 60 días de risperidona. El grupo control constaba de 23 sujetos. No hallaron diferencias en los niveles de citocinas estudiadas entre pacientes y sujetos control. La concentración de TNF- α se relacionó con las escalas BPRS y PANSS.

Katila et al (1994) midieron los niveles plasmáticos de IL-6 e IL-1B y compararon los resultados entre pacientes psicóticos, pacientes no psicóticos y sujetos sanos. En su muestra incluyeron a 34 pacientes esquizofrénicos, 9 pacientes con otras psicosis (trastorno delirante y psicosis atípica), 17 pacientes con trastornos afectivos y 60 sujetos control. Los niveles de IL-6 en todos los grupos eran prácticamente indetectables. Los niveles de IL-1 β mostraban diferencias significativas entre pacientes psicóticos y controles.

Entre los estudios realizados en LCR, encontramos los trabajos de Katila et al (1994), Van Kammen et al (1999) (ya descrito anteriormente) y Garver et al (2003).

Katila et al (1994) al igual que su estudio en suero, hallaron niveles indetectables de IL-6 en LCR.

Garver et al (2003) estudiaron las diferencias en los niveles de IL-6 en LCR de dos subtipos de esquizofrenia durante periodos de reagudización psicótica, libres de tratamiento antipsicótico. Se basaron en el criterio de respuesta a un tratamiento antipsicótico, durante 6 meses, para distinguir los dos subtipos de esquizofrenia; así distinguía esquizofrenia DR (aquella que responde al tratamiento y se logra una reducción de más de un 60% de puntuación en la escala SAPS) y esquizofrenia PR (menos de un 60% de reducción de puntuación). La muestra era escasa, 23 DR y 8 PR, frente a 14 controles. La concentración de IL-6 fue significativamente más alta en pacientes esquizofrénicos DR, que en aquellos PR y controles. Con este estudio apoya el concepto de heterogeneidad de la esquizofrenia.

En resumen, en los pacientes esquizofrénicos encontramos alteraciones en la concentración de citocinas en un subgrupo de pacientes caracterizados por mal pronóstico de su enfermedad. Tales alteraciones consisten en: una disminución de la producción in vitro de IL-2 por CMSP tras estimulación con agentes mitógenos; un aumento en suero y en

LCR de la concentración de IL-2; un aumento de los niveles plasmáticos de su receptor soluble (sIL-2R) y un aumento de los niveles plasmáticos de IL-6.

TABLA 3. Estudios de IL-2 e IL-6 en pacientes esquizofrénicos.

Estudio	Objetivos	Muestra	Resultados	Observaciones
Villemain, 1989	Estudiar la función inmune en esquizofrénicos no tratados	16 esquizofrénicos	Disminución de la producción de IL-2	Probablemente se debe a un defecto intrínseco de las células T de los pacientes.
Ganguli, 1992	Identificar pacientes esquizofrénicos con un componente autoinmune	122 esquizofrénicos 98 controles	Disminución de IL-2 en enfermos agudos con autoanticuerpos positivos.	Defiende la hipótesis autoinmune de la esquizofrenia
Licinio, 1993	Estudiar la IL-2 en LCR en esquizofrénicos libres de medicación.	10 esquizofrénicos crónicos, libres de tto. AP 2 semanas previas a la punción lumbar. 10 controles	Altos niveles de IL-2, pero no de IL-1 alfa, en el LCR. Descarta el efecto del AP, por el periodo de lavado.	Relaciona los hallazgos con la neurotransmisión dopaminérgica y anomalías del cerebro. Excluye factores inespecíficos. Muestra escasa.
Ganguli, 1994	Medir la IL-6 en suero	128 esquizofrénicos 24 nunca medicados 110 controles	Aumento de IL-6 en esquizofrénicos frente a controles	Correlación con la duración de la enfermedad
Katila, 1994	Medir y comparar niveles plasmáticos de IL-6 y IL-1B en esquizofrénicos, pacientes psiquiátricos no psicóticos y controles sanos.	60 pacientes 34 esquizofrénicos 9 otras psicosis 17 trastornos afectivos 60 controles	IL-1B difiere significativamente entre psicóticos y controles. No diferencia entre no psicóticos y controles. Diferencia más significativa en esquizofrenia aguda. IL-6 casi indetectable.	Efectos de la medicación no claros. No correlación con severidad de los síntomas psicóticos y duración de la enfermedad.

Estudio	Objetivos	Muestra	Resultados	Observaciones
Katila, 1994.	Comparar los niveles de IL-6 y IL-1B en plasma y LCR, de pacientes esquizofrénicos.	14 esquizofrénicos, todos con tto. 9 controles.	Niveles de IL-6 indetectables, en plasma y LCR. No diferencias significativas en los niveles de IL-1B.	Muestra escasa. Heterogeneidad en el subtipo de esquizofrenia.
Rapaport, 1994(a)	2 objetivos: 1.-Comparar la concentración de sIL-2R en esquizofrénicos nunca medicados frente a controles. 2.-Contrastar sIL-2R en esquizofrénicos medicados, con y sin discinesia tardía.	1.-12 esquizofrénicos crónicos 14 controles 2.-30 esquizofrénicos en tto. con discinesia tardía 12 esquizofrénicos en tto. sin discinesia tardía.	1.-Aumento de sIL-2R en esquizofrénicos no medicados. Descarta el efecto de los AP. 2.-Aumento de sIL-2R en esquizofrénicos con discinesia tardía.	Relaciona la discinesia tardía con el SI, y el modelo de radicales libres.
Bessler, 1995	Investigar la producción de citocinas (IL-2, IL-1 B, IL-3-LA) en esquizofrénicos, libres de medicación y en tto. AP	23 esquizofrénicos 7 no AP en 3 meses previos 16 AP:-4 haloperidol -9 fenotiazinas -3 sulpiride 19 controles	Descarta el efecto de los AP. Disminución de IL-2 en esquizofrénicos libres de tto. En fase de remisión no existen diferencias frente a controles. Disminución de IL-3_LA, secundario al tto.	No correlación con la severidad, BPRS, ni con niveles de PRL.
Ganguli, 1995	Investigar la correlación entre IL-2 y variables clínicas: edad de inicio y síntomas negativos, en pacientes no medicados.	33 esquizofrénicos, 1er episodio 33 controles	Disminución de IL-2 in vitro. Correlación significativa entre edad de inicio temprano y síntomas negativos de enfermedad.	Relaciona variables inmunológicas, con desarrollo anómalo del cerebro, y subtipo de esquizofrenia. Descarta el efecto de los neurolepticos.
Hornberg, 1995	Estudiar la capacidad de producir citocinas, en respuesta a un estímulo.	37 esquizofrénicos 42 controles Estímulo con PHA	Disminución de IL-2 Aumento de sIL-2R	Se asocia con mal pronóstico

Estudio	Objetivos	Muestra	Resultados	Observaciones
Maes, 1995 (a)	Estudiar in vivo la función inmune (IL-6, sIL-2R, IL-1B y Tfr) en esquizofrenia y depresión mayor.	11 esquizofrénicos, fase aguda 13 depresión mayor, fase aguda Ninguno bajo tto. 28 controles	Correlación de altos niveles plasmáticos de Tfr y sIL-2R, en ambos grupos de pacientes. Tendencia a un aumento de IL-1B y IL-6 en sujetos depresivos.	Indicación de activación inmune, en pacientes psicóticos y afectivos. No se debe a la medicación.
McAllister, 1995	Estudiar las relaciones entre la IL-2, en LCR y plasma de esquizofrénicos, y medidas clínicas, medicación y recaída (escalas BPRS Y SANS) También mide la IL-1 α .	79 esquizofrénicos, doble ciego (haloperidol o placebo) 64 controles	Niveles altos de IL-2 en LCR se relacionan con riesgo de empeoramiento. No correlación con IL-1 α . No correlación con niveles plasmáticos.	Datos en el SI pueden ser predictores de recaída. Sugiere 2 compartimentos independientes (plasma y LCR). Descarta relación con la medicación.
Baker, 1996	Comparar concentraciones séricas de citocinas (IL-1B, IL-6, TNF- α , sIL-2R), en esquizofrenia crónica.	48 esquizofrénicos 11 mujeres 22 libres de tto. 6 sem. 34 controles	No diferencias significativas entre pacientes y controles. Descarta el efecto de la edad, AP y duración de la enfermedad.	Se observa una cierta variación en los valores del TNF- α , según sexo, en los esquizofrénicos.
Naudin, 1996.	Investigar los niveles circulantes de IL-6 y TNF- α , en suero de esquizofrénicos crónicos.	30 esquizofrénicos, sólo 1 sin fármacos 14 en fase aguda 16 en fase residual. 15 controles.	Niveles de IL-6 aumentados, en relación a la fase aguda de la enfermedad. No halla variación de TNF- α .	No correlación con dosis diaria de fármaco. No correlación de los niveles de IL-6 con variables clínicas. Sugiere que la esquizofrenia se asocia a un proceso inflamatorio específico mediado por la IL-6.

Estudio	Objetivos	Muestra	Resultados	Observaciones
O'Donnell, 1996	Investigar la producción de IL-2 y sIL-2R en pacientes medicados y libres de tto, con esquizofrenia y trast. esquizofreniforme.	13 pcientes sin tto. AP 8 esquizofrenia 5 esquizofreniforme 13 pcientes con tto. AP 12 esquizofrenia 1 esquizofreniforme Todos en fase aguda 13 sujetos control	Aumento de producción de IL-2 en grupo de pacientes sin tto AP. Relación inversa entre IL-2 y subescala SAPS: comportamiento bizarro y trast. pensamiento.	La producción de IL-2 varía en diferentes subtipos de enfermedad y puede tener relación con el estrés.
Rothermundt, 1996	Investigar la producción de IL-2, IFN- γ e IL-10 en esquizofrenia aguda.	35 esquizofrénicos, fase aguda 25 controles	Niveles bajos de las interleuquinas estudiadas en los pacientes.	La reducción de IFN- γ se correspondería con un aumento de IL-10, por lo que sugieren que la disminución de las citocinas se debe a factores intrínsecos.
Frommberger 1997.	Comparar los niveles plasmáticos de IL-6, en esquizofrénicos y depresivos, y entre la fase aguda y la fase de remisión.	12 depresión mayor 32 esquizofrenia y esquizofreniforme. 12 controles.	Aumenta la IL-6 en fase aguda de ambos trastornos. En remisión no existen diferencias significativas. En la fase aguda de la esquizofrenia, el aumento de IL-6 se correlaciona con la duración de la enfermedad.	Heterogeneidad en los pacientes, en cuanto al diagnóstico y la medicación (no medicados, antipsicóticos y antidepresivos). Explica los hallazgos como reflejo de un estrés inespecífico.
Rapaport, 1997	Medir niveles de IL-1 α y IL-2 en LCR de pacientes esquizofrénicos medicados.	60 esquizofrénicos 21 sujetos control	No diferencias significativas entre pacientes y controles en los niveles de citocinas en LCR. No correlación con puntuación en BPRS.	La disregulación de IL-2 en LCR, ocurre en un subtipo de pacientes con esquizofrenia.
Cazzullo, 1998	Analizar IL-2, IFN- γ e IL-10 en pacientes esquizofrénicos, para evaluar si los pacientes pertenecen a distintos subtipos diagnósticos.	37 esquizofrénicos crónicos 40 sujetos control	Los pacientes paranoides producen menos IL-10 que los otros. Disminución de IL-2 in vitro en esquizofrenia	Los pacientes paranoides, desde un punto de vista inmunológico, son más similares a los sujetos control.

Estudio	Objetivos	Muestra	Resultados	Observaciones
Kim, 1998	Replicar las alteraciones inmunitarias en sujetos de raza no caucasiana. Investigar asociación con la severidad de los síntomas (BPRS).	16 esquizofrénicos, libres de tto. min. 6 meses, fase aguda. 9 paranoides 7 e.indiferenciada 16 controles	Replican la disminución de IL-2 en sujetos no caucasicanos. No correlación significativa con puntuación BPRS. Aumento de IL-2 sérica, pero no de IL-6, ni IL-1B.	Heterogeneidad en el subtipo de esquizofrenia.
Rothermundt, 1998	Estudiar la función inmune a nivel celular y humoral en esquizofrenia.	44 esquizofrénicos, fase aguda 44 controles	CélulasT y subtipos: Hallazgos inconsistentes. Cél. B: Aumento nº relativo. Producción de IL-2 disminuída. Niveles de sIL-2R inmodificables. Producción de IFN-γ disminuída, en agudos. IL-10 inmodificable.	La deficiente producción de citocinas TH1 no se debe a un cambio en el número de células inmunocompetentes, ni a una contrarregulación del TH2. Sugiere la importancia del factor sexo en la disparidad de los resultados.
Akiyama, 1999	Medir niveles séricos de sIL-2R, IL-6 y IL-1, pre y post tto. AP, y correlacionar con variables clínicas (PANNS).	26 esquizofrénicos 10 paranoides 7 desorganizados 9 indiferenciados 14 nunca medicados 27 controles	Aumento de niveles séricos en esquizofrénicos, sin variar a lo largo de las 8 sem. de tto., incluso en esquizofrénicos nunca medicados. Correlación con la severidad de los síntomas, y con síntomas negativos resistentes a los AP.	Dichos niveles, previos al tto, pueden ser usados para predecir la respuesta AP.
Van Kammen, 1999	Examinar los niveles de IL-6 en LCR y plasma	61 esquizofrénicos 30 paranoides 22 indiferenciados 2 desorganizados 7 esquizoafectivos 25 controles	Aumento de IL-6 en plasma Tendencia a aumentar en LCR. Disminución plasmática de IL-6, tras reagudización, por retirada de la medicación.	Todos los pacientes eran varones.

Estudio	Objetivos	Muestra	Resultados	Observaciones
Arolt, 2000	Investigar la producción de IL-2 y IFN- γ , en fase aguda de esquizofrenia, y si existe correlación con síntomas psicóticos.	29 esquizofrénicos todos tto. AP Eval. 0, 14 y 28 d. 29 controles	Disminución de la producción de IL-2 y IFN- γ , en todos los momentos de la evaluación. No halla correlación entre síntomas y producción de citocinas.	Apoya la idea de una actividad autoinmunitaria, durante la fase aguda de esquizofrenia.
Kim, 2000	2 objetivos: - Investigar la correlación entre IL, NT y psicopatología. - Investigar la influencia de la terapia neuroléptica.	25 esquizofrénicos varones, libres de tto AP 6 meses; tras 2 meses de tto con haloperidol, repetir las pruebas.	Relación entre IL-2, HVA y síntomas positivos. Asociación entre IL-6, síntomas negativos y duración de la enfermedad.	Relaciona las citocinas con la DA y el Neurodesarrollo
Cazzullo, 2001	Investigar la producción de citocinas (IL-2, IL-4, IL-10 y IFN- γ) en esquizofrénicos no medicados.	33 esquizofrénicos 7 primer episodio 33 controles	Aumento de IL-2 y IFN- γ in vitro. Correlación positiva entre PANSS e IFN- γ .	Las alteraciones inmunitarias están presentes desde el inicio de la enfermedad.
Erbagci, 2001	Estudiar las concentraciones séricas de IL-1B, sIL-2R, IL-6, IL-8 y TNF- α en pacientes esquizofrénicos, su relación con la psicopatología y respuesta a la terapia con risperidona.	34 esquizofrenia aguda sin tratamiento 23 controles Estudio a dos tiempos: Al ingreso 60 días de tto	No hallan diferencias en los niveles de citocinas. La concentración de TNF- α se relaciona con la BPRS y PANSS. La concentración de citocinas de los pacientes que responden a la risperidona, no difiere significativamente de aquellos que no responden.	Si la concentración de citocinas se altera en la esquizofrenia, no es detectable en la circulación sistémica. La concentración de TNF- α sérica, puede contribuir a la sintomatología en la esquizofrenia.
Gaughran, 2001	Examinar los niveles de sIL-2R, en diferentes fases de la enfermedad	10 esquizofrénicos fase aguda fase estable 10 sujetos control	sIL-2R superior en pacientes frente a controles, en ambas fases. No diferencias signif según fase. No correlación con nivel de funcionamiento, ni dosis de AP.	Los niveles de sIL-2R permanecen aumentados en fase crónica de la enfermedad, de acuerdo con una activación de las cel. T

Estudio	Objetivos	Muestra	Resultados	Observaciones
Kaminska, 2001	Medir niveles de citocinas en suero de pac. Esquiz. Paranoides e investigar la producción in vitro, tras estimulación.	24 esq paranoide Controles sanos.	In vivo, aumento de IL-6, IL-8 y IFN- γ . In vitro: disminución de IL-2, IL-4 e IFN- γ , tras estimulación con PHA.	Indica una activación de la respuesta inflamatoria en esquizofrénicos.
Theodoropoulou, 2001	Estudiar y correlacionar la función inmune en la esquizofrenia a nivel celular y humoral.	82 esquizofrénicos 53 primer episodio 29 crónicos, más de 1 año de tto 62 controles	Disminución de IL-2 Aumento de IL-1B y TNF- α .	No halla diferencias tras 1 mes de tto AP.
Zhang, 2002(a)	Estudiar los niveles séricos de IL-2, IL-6 y IL-8, y su relación con parámetros psicopatológicos.	70 esquizofrénicos chinos 2 semanas sin tto PANSS 30 control chinos	Los niveles séricos de las interleucinas están significativamente elevados en los pacientes. Existe una relación inversa significativa entre niveles IL-2 y la subescala P y positiva entre niveles de IL-8 y subescala N.	La alteración inmune se relaciona con un subgrupo de pacientes esquizofrénicos, con unas características clínicas.
Zhang, 2002(b)	Explorar la relación entre la producción de IL-2 y las células CD4+ en esquizofrenia de raza no caucasiana.	30 esquizofrénicos 30 controles Técnicas inmunohistoquímicas y RIA.	Las células CD4+, las que segregan IL-2 inducidas por mitógenos y la producción de IL-2 fueron significativamente más bajas en esquizofrénicos. Existe una correlación positiva entre cel CD4+ y producción de IL-2 en sujetos control.	La baja producción in vitro de IL-2, probablemente se relaciona con la disminución del número de cel. T
Garver, 2003	Estudia la IL-6 en LCR.	Esquizofrénicos 23 DR 8 PR 14 controles	Aumento de IL-6 en esquizofrenia DR.	Apoya el concepto de heterogeneidad.

Estudio	Objetivos	Muestra	Resultados	Observaciones
Mahendran, 2004	Examinar los niveles de IL-2, su relación con la duración de la enfermedad, psicopatología y efectos del tratamiento, en pacientes esquizofrénicos crónicos de origen asiático.	30 esquizofrénicos crónicos 10 varones control chinos Eval. PANSS	Niveles de IL-2 en esquizofrenia significativamente más bajos que en controles, manteniéndose a lo largo de la enfermedad. No diferencias étnicas, ni según edad. Correlación negativa con la duración de la enfermedad, y positiva, con la dosis de medicación.	Replican hallazgos inmunológicos en población china.

1.2 ALTERACIONES INMUNITARIAS EN PACIENTES BIPOLARES TIPO I.

Existen en la actualidad pocos estudios que investiguen las alteraciones inmunitarias en pacientes bipolares y en general, sus resultados no son comparables porque están realizados en distintas fases de la enfermedad.

A continuación describiremos brevemente los diversos trabajos encontrados. En la tabla 4 encontramos el resumen de estos trabajos.

Kronfol et al (1988) estudiaron la función inmune en 11 pacientes con manía aguda, frente a 22 pacientes con esquizofrenia aguda y 37 controles. Analizaron la proliferación in vitro de linfocitos tras estimulación con agentes mitógenos. Hallaron una disminución significativa de la proliferación, en pacientes con manía aguda, frente a los otros dos grupos. Descartaron el efecto de factores tales como edad, sexo, variación diurna, enfermedad médica y drogas.

Rapaport et al (1994b) estudiaron la función inmunitaria en pacientes bipolares eutímicos, a través de la determinación de IL-2, de su receptor soluble y del estudio de autoanticuerpos tiroideos. Su muestra estaba compuesta por 26 pacientes, de ellos 16

bipolar tipo I, 10 bipolar tipo II y 34 controles. No evidenciaron diferencias significativas entre los pacientes bipolares eutímicos y los controles sanos. Se observó una tendencia a aumentar los niveles de sIL-2R, tras tratamiento con litio.

Maes et al (1995b) analizaron la expresión de IL-6, sIL-6R, sIL-2R y TfR en pacientes con manía, junto a los efectos del tratamiento antipsicótico y de los fármacos estabilizadores del humor, en 14 pacientes esquizofrénicos crónicos, 10 pacientes con manía aguda y 21 controles sanos. La esquizofrenia y la manía se caracterizaron por un aumento de los niveles de citocinas; de forma específica, en la esquizofrenia aumentaba la concentración de IL-6 y en la manía aguda aumentaban los receptores solubles de IL-2 y de IL-6. El tratamiento con antipsicóticos tenía un efecto supresor significativo sobre la IL-6, su receptor y el TfR. El valproato no tenía efectos sobre la inmunidad, aunque el periodo de tratamiento fue muy breve.

El trabajo de Hornig et al (1999) analizó la hipótesis autoinmune en los trastornos afectivos. Su hipótesis de investigación postula que en el estado depresivo y no así en las otras fases, los pacientes mostrarían un aumento de autoanticuerpos. Para ello estudiaron variables de autoinmunidad (ANA, anti ds DNA, antitiroideos y anticardiolipina), junto a variables como el estado del humor, edad, sexo y tratamiento. Su muestra estaba compuesta por 171 pacientes, de los cuales eran 79 bipolar tipo I, 24 bipolar tipo II y 46 con depresión unipolar, frente a 22 controles sanos. No encontraron diferencias significativas según diagnóstico psiquiátrico, estado afectivo o tratamiento pautado, siendo las variables correspondientes a edad y género las que más influían en la presencia de autoanticuerpos.

Rapaport et al (1999) estudiaron la función inmune en pacientes cicladores rápidos y su relación con el tratamiento con litio. Evaluaron en una fase inicial y tras 4 semanas de tratamiento con litio, los niveles séricos de IL-6, IL-10, IL-4 e IFN- γ , en 17 pacientes cicladores rápidos, de los cuales se encontraban 9 en fase de eutimia, 6 en depresión y 2 en hipomanía, frente a 18 controles sanos. En su trabajo llegaron a la conclusión que la mayoría de pacientes y controles tenían niveles indetectables de citocinas; únicamente las formas solubles (sIL-2R y sIL-6R) se detectaban en suero, con una tendencia a aumentar sus niveles en estos pacientes cicladores rápidos y normalizarse tras tratamiento con litio. Su principal limitación era la muestra, escasa y heterogénea.

Tsai et al (1999) demostraron que en la fase de manía aguda se producía una activación de la inmunidad celular, de forma que estos autores defienden la existencia de una respuesta inmune estado dependiente en los pacientes con trastorno bipolar. Estudiaron la proliferación linfocítica y los niveles de sIL-2R y sIL-6R en 23 pacientes en fase aguda de manía, frente a 23 sujetos control, emparejados por edad y sexo. En el estado maniaco observaron un aumento estadísticamente significativo en la proliferación de linfocitos, inducida por agentes mitógenos (PHA), así como un aumento del sIL-2R; también observaron una correlación positiva entre los cambios en la severidad maniaca y los niveles de sIL-2R.

Tsai et al (2001) nuevamente investigaron receptores solubles de las citocinas en la fase de manía aguda, así como la influencia de diversas características clínicas en estos mediadores, tales como edad de inicio, presencia de síntomas psicóticos, duración de la enfermedad, número de episodios previos y severidad de los síntomas. La muestra era ligeramente superior al estudio anterior, 31 pacientes en fase aguda de manía y 31 controles. Hallaron una asociación entre sIL-2R y la severidad de la manía. A través del tratamiento farmacológico, la remisión de los síntomas, se acompañó de la disminución de estos niveles. Los niveles plasmáticos del sIL-6R eran comparables a los sujetos control. Sugieren que los niveles de sIL-2R puedan ser un indicador de la severidad de la manía en un grupo de pacientes bipolares.

Boufidou et al (2004) evaluaron la producción de citocinas, concretamente IL-2, IL-6, IL-10 e IFN- γ , así como los efectos del litio, en pacientes bipolares. La muestra estaba constituida por 40 pacientes bipolares eutímicos, en tratamiento crónico con litio, 10 pacientes bipolares, que nunca habían llevado terapia con litio, evaluados antes y después de la introducción de litio y 20 controles sanos. Los resultados indicaron que los pacientes bipolares, tras tratamiento crónico con litio, presentaron una disminución de los niveles de IL-2, IL-6, IL-10 e IFN- γ . In vivo, tras 3 semanas en tratamiento con litio, se producía una disminución de las células que segregan citocinas. In vitro, la estimulación de las células con litio no producía alteración en el número de células, ni en pacientes, ni en controles.

Kim et al (2004) estudiaron el papel de las células Th1, Th2 y Th3, a través de los niveles de IFN- γ , IL-4, TGF- β 1 respectivamente, en 70 pacientes con manía aguda, al ingreso y tras 8 semanas, frente a 96 controles. En los pacientes aumentaban los niveles de

IFN- γ e IL-4 y disminuía el TGF- β 1, pero tras tratamiento con litio se normalizaban. Según este autor, el equilibrio entre citocinas Th1 y Th2 juega un papel fundamental en el trastorno bipolar.

Liu et al (2004) investigaron la inmunidad celular y humoral en el trastorno bipolar. Evaluaron la fase de manía pre-tratamiento en 13 sujetos, la fase de manía con tratamiento en 16 pacientes y posteriormente la fase de remisión en los 29 sujetos. Observaron que en las tres fases se producía un aumento del antagonista de la IL-1 (sIL-1RA) y una disminución de la producción de IFN- γ inducida por agentes mitógenos. En la fase de manía pre-tratamiento también apareció un aumento de las células CD4 y CD8. La principal limitación del estudio fue el efecto posible de la medicación, litio, otros estabilizadores y antipsicóticos.

Excepto en el trabajo de Hornig et al (1999) y Kim et al (2004) las muestras son pequeñas. Además, la mayoría de ellas, heterogéneas en cuanto a su composición; así encontramos muestras formadas por pacientes esquizofrénicos y bipolares (Kronfol et al, 1988; Maes, 1995), bipolares tipo I, con bipolares, tipo II (Hornig et al, 1999; Rapaport et al, 1994b), incluso encontramos muestras compuestas por sujetos cicladores rápidos, en estado de eutimia, depresión e hipomanía (Rapaport et al, 1999).

En resumen, los trabajos analizados no hallaron diferencias significativas entre pacientes y controles, cuando se trataba de pacientes eutímicos, mientras que en estado de manía aguda, se demostró una activación del sistema inmunitario, evidenciado por el aumento de las concentraciones de IL-2 e IL-6 o por la presencia de autoanticuerpos. Por ello los autores hablan de una respuesta inmune específicamente estado-dependiente, sugiriendo que la inmunidad puede servir como marcador biológico de severidad en un grupo de pacientes bipolares.

TABLA 4. Estudios de la función inmunitaria en pacientes bipolares.

Estudio	Objetivos	Muestra	Resultados	Observaciones
Kronfol, 1988	Estudiar la función inmune en la manía.	11 manía aguda 22 esquizofrenia aguda 37 controles	Diferencia significativa en la proliferación linfocítica en manía aguda, frente a esquizofrénicos y controles.	Se descarta el efecto de la edad, sexo y tratamiento.
Rapaport, 1994b	Estudio de la función inmunitaria (linfocitos circulantes, IL-2, sIL-2R y Ac antitiroideos) en bipolares eutímicos	26 pacientes 16 bipolar I 10 bipolar II 34 controles	No halla diferencia entre pacientes y controles.	El tto con litio: -No altera los linfocitos -Aumenta sIL-2R, no significativo
Maes, 1995b	Estudiar la función inmune en la manía (IL-6, sIL-6R, sIL-2R y TfR), así como los efectos de los antipsicóticos y estabilizadores.	10 manía aguda 14 esquizofrenia crónica 21 controles	Aumento de la concentración plasmática en el grupo de psicóticos (IL-6 en esquizofrenia y R soluble en manía). Efecto supresor de los antipsicóticos.	Muestra escasa. Periodo breve de tratamiento con valproato.
Hornig, 1999	Estudio de la autoinmunidad (ANA, anti ds DNA, antitiroideos y anticardiolipina) junto a variables (estado de humor, edad, sexo y tto)	171 pacientes 79 bipolar I 24 bipolar II 46 depresión mayor 22 controles	Las variables correspondientes a edad y género son las más influyentes. No halla diferencia significativa atribuible al diagnóstico psiquiátrico, estado afectivo, ni a la medicación.	Limitaciones: muestra escasa y ambulatoria.
Rapaport, 1999	Investigar la función inmune en cicladores rápidos, antes y tras tratamiento con litio.	17 cicladores rápidos. 9 eutimia 6 depresivos 2 hipomanía 18 controles Eval sem 0 y tras 4 sem con litio	Los receptores solubles de IL-2 e IL-6 están aumentados en cicladores rápidos y se normalizan con litio.	Muestra escasa y heterogénea.

Estudio	Objetivos	Muestra	Resultados	Observaciones
Tsai, 1999	Evaluar la proliferación de los linfocitos a diversos agentes mitógenos, niveles de sIL-2R y sIL-6R, en bipolares fase aguda, y remisión.	23 maníacos 23 controles	Activación de inmunidad celular en manía aguda: Aumento significativo de proliferación linfocítica tras PHA y de sIL-2R. No diferencias en sIL-6R	No valora el efecto del tto. Correlación positiva entre los cambios en la severidad maníaca (YMRS) y niveles de sIL-2R.
Tsai, 2001	Investigar sIL-2R y sIL-6R en manía aguda y la influencia de diversas características clínicas	31 maníacos 31 controles	Asociación entre sIL-2R y severidad de la manía (YMRS). Niveles de sIL-6R comparables a sujetos control.	La mejoría sintomática se acompaña de reducción de los niveles. Se sugiere que sIL-2R pueda ser un indicador de severidad.
Boufidou, 2004	Evaluar la producción de citocinas (IL-2, IL-6, IL-10 y IFN- γ) y los efectos del litio, en bipolares.	40 eutímicos, tto. crónico con litio 10 bipolares, nunca en tto. pre y post-litio. 20 controles	Disminución de cel que producen citocinas, en pacientes eutímicos, tras tto con litio, min 3 meses. In vitro, la estimulación con litio, no afecta, ni a pacientes, ni a controles.	Efectos regulatorios de la inmunidad del litio en humanos.
Kim, 2004	Estudiar el papel del sistema Th-1, Th-2 y Th-3, en pacientes con manía aguda.	70 manía aguda 96 controles sanos Evalúan IFN- γ , IL-4 y TGF-B1, en admisión y tras 8 sem de tto.	Aumento de IFN- γ , IL-4 y cocientes con TGF-B1 en pacientes TGF-B1 más bajo en pacientes. Se normalizan tras tto.	TGF-B 1 juega un papel en la fisiopatología del trastorno bipolar.
Liu, 2004	Estudiar variables inmunes en pacientes con trastorno bipolar, en fase de manía aguda.	13 fase manía sin tratamiento 16 en fase manía con tratamiento 29 en fase de remisión 20 controles sanos.	En las tres fases hallamos un aumento de sIL-1RA y disminución de IFN- γ . En manía no medicada hay un aumento de células CD4 y CD8.	Evidencia de alteraciones inmunes en el trastorno bipolar.

1.3 LIMITACIONES METODOLOGICAS DE LOS ESTUDIOS INMUNOLÓGICOS EN LA ESQUIZOFRENIA Y EL TRASTORNO BIPOLAR.

Los niveles de citocinas están influídos por múltiples factores, que pueden actuar como elementos de confusión e influir en la disparidad de los resultados. Antes de centrarnos individualmente en cada uno de ellos, cabe citar dos trabajos, que nos recuerdan la necesidad de controlar estos factores.

El trabajo de Haack et al (1999) investigó los niveles plasmáticos de citocinas y receptores solubles en 361 pacientes psiquiátricos, tras su ingreso hospitalario, frente a 64 sujetos control. Concretamente estudian los niveles de IL-6, TNF- α , receptores solubles del TNF, sTNF-R1 y sTNF-R2, IL-1Ra y sIL-2R, independientemente del diagnóstico, en relación con ciertos factores de confusión, como edad, índice de masa corporal (IMC), género, hábito de fumar, infecciones recientes o medicación previa. Llegaron a la conclusión que, el diagnóstico psiquiátrico es la variable que menos influyó en el resultado, y no así otras como la edad o enfermedad infecciosa previa.

Hinze-Selch y Pöllmacher (2001) en una revisión acerca de la secreción in vitro de citocinas, resaltaron que la fuente principal en la variabilidad de los resultados eran la metodología utilizada en los cultivos y la heterogeneidad de los pacientes.

Los factores de confusión a tener en cuenta son la edad, el sexo, la medicación antipsicótica, el tratamiento con litio, la heterogeneidad de la esquizofrenia y el trastorno bipolar y el consumo de tabaco.

1.3.1 EDAD Y SEXO:

La edad tiene un efecto sobre la actividad inmunitaria de los individuos, de forma que encontramos un aumento de los autoanticuerpos conforme avanza la edad (Ganguli et al, 1992 y Hornig et al, 1999), así como un desgaste gradual de la activación inmune, por ello, los autores defienden una disminución de interleucinas (Maes et al, 1994)

Por otra parte, la mayoría de autores coinciden en afirmar que la mujer presenta una mayor incidencia clínica de enfermedades autoinmunes.

Para evitar conclusiones erróneas, derivadas de diferencias en edad o sexo, utilizamos el grupo control, es decir, un grupo de sujetos sanos emparejados según edad y sexo al grupo de pacientes.

1.3.2 MEDICACIÓN ANTIPSICÓTICA:

La medicación antipsicótica prescrita a los pacientes en el momento del estudio es un dato a tener en cuenta a la hora de valorar los resultados. Muchos trabajos llevados a cabo, han tenido como objetivo, el estudio de la influencia de dicha medicación en los cambios inmunes observados en los pacientes. Está claro un cierto efecto de la medicación antipsicótica sobre la actividad inmunitaria, pero las alteraciones inmunitarias observadas en los pacientes esquizofrénicos no deben ser atribuidas únicamente a la medicación. Los estudios realizados en pacientes esquizofrénicos en su primer episodio, los cuales nunca han recibido tratamiento antipsicótico, nos confirman que existen cambios inmunitarios desde el inicio de la enfermedad (Ganguli et al, 1992 y Sirota et al, 1992 y 1993).

Los estudios se centran en el sistema inmune inespecífico, la autoinmunidad o las citocinas (ver Tabla 5).

El estudio de Printz et al (1999) no observaba diferencias en el seguimiento de 22 de los 29 pacientes iniciales, al retirarles la medicación durante 4 semanas. En este estudio miden las células B CD5+, recuento total de células B y T y subtipos CD4 y CD8, en pacientes con esquizofrenia y sujetos control. Un alto porcentaje de pacientes esquizofrénicos muestran niveles elevados de células B CD5+; al retirarles el tratamiento antipsicótico, no se modifican los niveles de dichas células. El estudio de McAllister et al (1989) tampoco observaba diferencias en el porcentaje, ni en el número de células B CD5+, en su muestra de 12 pacientes esquizofrénicos en tratamiento con antipsicóticos, tras su retirada.

Evaluar el posible papel de la medicación en la prevalencia de autoanticuerpos es el objetivo de los trabajos de Canoso et al (1990) y Chengappa et al (1991). Canoso et al (1990) relacionaron el desarrollo de autoanticuerpos con la exposición prolongada al

tratamiento antipsicótico, principalmente la clorpromazina, la cual alteraba la fluidez de membrana y su integridad, dando lugar al ataque autoinmune. Según su estudio, estos pacientes que presentaban anticuerpos asociados al tratamiento antipsicótico, se caracterizaban por presentar una regulación genética, a través del HLA B44, una mayor puntuación en discinesia tardía, atrofia cerebral y disfunción cognitiva. Chengappa et al (1991) hallaban una alta prevalencia de Ig M-ACA en pacientes con tratamiento e Ig G-ACA en el subgrupo de pacientes sin tratamiento, en comparación con un grupo control.

Sin embargo otros estudios han descartado el efecto de la medicación antipsicótica, como responsable de la alta prevalencia de autoanticuerpos observada en los pacientes esquizofrénicos (Sirota et al 1992, 1993 y Spivak et al, 1995) (ver Tabla 1).

Por último encontramos trabajos que se centran en el estudio de las citocinas y sus receptores, en relación al tratamiento antipsicótico. A excepción del trabajo de Zhang et al (2004) el resto de trabajos se realizan sobre muestras pequeñas de pacientes. Estudiar los efectos del haloperidol es el objetivo de los trabajos de Kim et al (1995) y Pölmacher et al (1997) con resultados contradictorios. La risperidona es estudiada por Kim et al (2001) y Cazzullo et al (2002) quienes informan que la mejoría clínica tras tratamiento coincide con cambios en las alteraciones inmunitarias, consecuentes a una disminución de la activación inmunitaria. Los trabajos centrados en la clozapina (Maes et al, 1994; Pölmacher et al, 1996 y Maes et al, 1997) demuestran sus efectos inmunomodulatorios in vivo, así como la olanzapina (Schuld et al, 2000).

El trabajo de Zhang et al (2004) comparó los efectos de los antipsicóticos típicos y atípicos, en los niveles de citocinas y la relación entre los cambios en los niveles de citocinas y el resultado terapéutico. La muestra estaba constituida por 78 pacientes esquizofrénicos ingresados, en tratamiento con risperidona o haloperidol, comparándolo con un grupo control de 30 sujetos. Los autores concluyen que, ambos antipsicóticos alteran las concentraciones de las citocinas, sin que haya diferencias significativas entre ellos y hallan una correlación entre los niveles séricos de las citocinas y el resultado terapéutico conseguido.

Kronfol et al (2000) argumentan que cualquier tratamiento farmacológico en psiquiatría se asocia a cambios en la regulación de neurotransmisores específicos en el cerebro, lo cual lleva a una alteración en la producción de citocinas en el SNC. En su trabajo plantea que el número de estudios que controla el efecto de la medicación es muy limitado y la mayoría están condicionados porque los pacientes en la muestra se encuentran bajo tratamiento, por lo que es difícil de valorar los resultados en cuanto a atribuir los cambios observados a la medicación antipsicótica o a una modificación en el estado clínico.

Rudolf et al (2002) examinaron la influencia de los fármacos antipsicóticos, típicos y atípicos y de la medicación antidepresiva en la producción de citocinas in vitro. Los resultados mostraron un aumento significativo de los niveles de IL-2 e IFN- γ en sobrenadantes de cultivo de CMSP, tras incubación con fármacos antipsicóticos, comparados con los controles; el tratamiento antidepresivo no tenía efectos. En su estudio concluye que, el tratamiento con antipsicóticos, tanto fármacos típicos como atípicos, puede influir en los niveles de citocinas, pero es bastante improbable que estas influencias sean las responsables de los resultados inmunológicos obtenidos en los estudios.

Los fármacos antipsicóticos atípicos actúan y ejercen su efecto terapéutico sobre dos niveles: el sistema inmune y el estrés.

En relación al sistema inmune, recientes hallazgos apuntan a que los antipsicóticos pueden tener efectos destinados a equilibrar el desequilibrio existente entre los sistemas Th-1 y Th-2 (Maes et al, 1997; Pölmacher et al, 1995; Müller et al, 1999 y Kim et al, 2004). A través de la terapia antipsicótica, ambos brazos, celular y humoral, del sistema inmune adaptativo se activan, de forma que se produce, a través del brazo celular, una activación del sistema Th-1 y a través del brazo humoral, un aumento de la producción de anticuerpos. Así pues, la mejoría clínica que se produce tras un tratamiento antipsicótico, se asocia con cambios en la respuesta inflamatoria (Cazzullo et al, 2003).

En relación con el papel del estrés, los antipsicóticos, principalmente los atípicos, actuarían tanto de forma directa, disminuyendo el miedo y la ansiedad, como indirectamente, a través de la mejora de la disfunción cognitiva.

Todo esto nos lleva a la conclusión de la necesidad de que todos los estudios incluyan los niveles en sangre de medicación antipsicótica que reciben los pacientes, dado el efecto inmunomodulador de estos fármacos.

TABLA 5. Estudios del efecto de los antipsicóticos sobre la función inmune.

Estudio	Objetivos	Muestra	Resultados	Observaciones
Canoso, 1990	Determinar la prevalencia de anticoagulante lúpico, anticardiolipina, ANA y FR, en pacientes crónicamente en tto. con AP.	184 varones tto. AP mín. 1 año 138 esquizofrenia crónica 14 esquizoafectivo 21 trast afectivo mayor 3 sindr. Cerebral orgánico 8 miscelanea	Desarrollo de autoanticuerpos tras la exposición prolongada a AP. Clorpromazina predominan los ANA y Ac antifosfolípido. Desarrollo dosis-dependiente	Asociación con ciertas características clínicas.
Chengappa, 1991	Distinguir los efectos debidos a la enfermedad, de los ocasionados por el tto, para explicar la alta prevalencia de ACA	79 esquizofrénicos 18 primer episodio 85 controles	Alta prevalencia de Ig M- ACA en pacientes medicados. Aumento de IgG-ACA en subgrupo de medicados y no medicados.	No queda clara la fisiopatología de dichos autoanticuerpos.
Maes, 1994	Medir IL-6 y los receptores de IL-2 e IL-6, en esquizofrenia tras tto con clozapina.	14 esquizofrénicos recién ingresados tto con clozapina 26 controles	Efecto dosis dependiente de clozapina para sIL-2R	El tto con clozapina tiene efecto inmunomodulatorio
Kim, 1995	Estudiar los efectos del haloperidol sobre sIL-2R	14 esquizofrénicos 7 libres de tto 7 no medicados (8 meses previos). Evaluación 0, 7 y 28 d.	El haloperidol no afecta los niveles de sIL-2R	Los pacientes libres de tto mostraban una fuerte tendencia a aumentar los niveles, aunque no alcanzó significación estadística

Estudio	Objetivos	Muestra	Resultados	Observaciones
Pollmacher, 1996	Investigar los efectos inmunomoduladores de la clozapina.	17 esquizofrénicos tto clozapina	Aumento del sIL-2R, más pronunciado en pacientes con fiebre, inducida por la clozapina	La clozapina tiene un efecto inmunomodulador in vivo.
Maes, 1997	Examinar los niveles séricos de citocinas y receptores, tras tto con clozapina.	17 esquizofrénicos 9 indiferenciados 4 paranoides 4 residuales 23 controles	El tto con clozapina aumenta significativamente los niveles plasmáticos de IL-6, sCD8, CC16 y IL-1RA	Tto de duración superior a 6 sem, no agudo.
Müller, 1997	Estudiar en paralelo los receptores sIL-2R y sIL-6R, con respecto a los efectos del tto.	Esquizofrénicos en fase aguda Grupo control	Durante el tto. AP aumentan los niveles de sIL-2R y disminuye sIL-6R, frente a sin tto y grupo control.	Duda sobre si los cambios en dichos receptores, puedan tener efecto sobre la función de las interleucinas.
Pollmacher, 1997	Estudiar los efectos del haloperidol sobre los niveles plasmáticos de citocinas y sus receptores	10 pacientes 8 esquizofrénicos 2 depresión mayor Evaluación previa y 1, 2 y 6 sem tras haloperidol	El tto con haloperidol no afecta los niveles plasmáticos de las citocinas y sus receptores (IL-6, antagonista IL-1R, TNF- α , sTNF R p55, sTNF R p75, sIL-2R)	Muestra escasa y heterogénea. 7 pacientes recibían tto con biperideno
Maes, 2000	Examinar citocinas séricas en esquizofrénicos no respondedores a antipsicóticos típicos y los efectos de los atípicos en dichas variables.	17 esquizofrénicos resistentes 14 esquizofrénicos respondedores 7 controles	Aumento de citocinas en esquizofrenia, sobre todo en la resistente al tto.	Los antipsicóticos atípicos pueden disminuir la capacidad antiinflamatoria.
Rothermundt, 2000	Investigar el posible efecto de confusión del tto, en la producción de citocinas, en esquizofrénicos.	24 esquizofrénicos, fase aguda 13 AP típicos 11 AP atípicos 24 controles Evaluación 0, 14 y 28 d.	La medicación AP, in vivo, no influye en la producción de citocinas TH1 en esquizofrénicos.	La producción disminuida de citocinas puede representar un marcador de fase aguda, en un subgrupo de esquizofrénicos.

Estudio	Objetivos	Muestra	Resultados	Observaciones
Schuld, 2000	Estudiar los efectos de la olanzapina, en los niveles plasmáticos de citocinas y sus receptores.	10 esquizofrénicos 4 sem de tto con olanzapina	No modifica los niveles de sIL-2R, IL-6, ni TNF- α .	Muestra escasa
Kim, 2001	Examinar el efecto de la risperidona en citocinas plasmáticas: IL-2, IL-1B, IL-6, IL-12 y IFN- γ .	19 esquizofrénicos fase aguda 4 sem tto risperidona PANSS	Aumento significativo de IL-12 tras risperidona, sin cambios significativos en el resto. No existen correlaciones con cambios en la PANSS.	El aumento de IL-12 puede contribuir a la activación de la respuesta inmune, durante el tto. con risperidona.
Cazzullo, 2002	Investigan la producción de varias citocinas IL-2, IL-4, IL-10, IFN- γ , en pacientes esquizofrénicos sin tto y nunca tratados, y posteriormente las modificaciones de dichos niveles, tras 3 m de tto con risperidona.	15 esquizofrénicos 12 sin tto actual 3 nunca en tto 33 controles	La producción de IL-2 e IFN- γ es significativamente más alta en pacientes. El uso de risperidona se asocia con aumento de IL-10 y disminución de IFN- γ .	La mejoría clínica se asocia con una disminución de la activación inflamatoria.
Zhang, 2004	Comparar los efectos de antipsicóticos típicos y atípicos en IL-2, IL-6 y IL-8 sérica. Investigar relación entre cambios en las citocinas y resultado terapéutico en la esquizofrenia.	78 pacientes ingresados dx. esquizofrenia crónica 12 semanas de tto 6 mg risperidona 20 mg haloperidol Eval. PANSS 30 controles	Ambos AP reducen la concentración sérica elevada de IL-2, sin diferencias significativas entre ellos. No influyen en las concentraciones de IL-6 y IL-8. Correlación entre niveles séricos y resultado terapéutico.	Ambos AP pueden parcialmente normalizar las alteraciones inmunes en la esquizofrenia. Algunos parámetros inmunes de base, pueden ser útil para predecir la respuesta a los AP.

Estudio	Objetivos	Muestra	Resultados	Observaciones
Sirota, 2005	Medir la producción de sIL-2R y IL-1ra en suero de esquizofrénicos y relacionar con la psicopatología y el tto AP.	32 esquizofrénicos 15 paranoide 9 desorganizada 8 indiferenciada 6 nunca tto. 22 controles Tto no estandarizado PANSS: 0 y 8ª sem	Activación de la inmunidad previa al tto. Aumento de sIL-2R se asocia a síntomas negativos resistentes a los AP. Los AP ejercen efectos inmunosupresores.	Determinación de niveles séricos de sIL-2Ra y IL-1ra, antes del tto, puede ser útil como pronóstico del resultado terapéutico.

1.3.3 TRATAMIENTO CON LITIO:

Los estudios de investigación llevados a cabo en enfermos bipolares deben tener en cuenta el papel inmunomodulador del litio.

Los estudios acerca del papel inmunomodulador del litio en cultivo de CMSP in vitro no son consistentes. En el estudio realizado por Rapaport & Manji (2001) observaron que la exposición al litio durante 5 días provocaba la disminución de citocinas Th1 (IL2 e IFN- γ) y aumento de citocinas Th2 (IL-4 e IL-10), mientras que Maes et al (1999) observaron que tras 3 días de cultivo in vitro el litio promovía la producción de ambas citocinas, proinflamatorias y antiinflamatorias. El litio, junto a otros estabilizadores del humor, modulan la respuesta inmune in vitro (Hinze-Selch, 2002).

1.3.4 HETEROGENEIDAD DE LA ESQUIZOFRENIA Y TRASTORNO BIPOLAR:

La esquizofrenia es una enfermedad crónica, con un curso variable, que lleva a un daño mental permanente en las funciones cognitivas y en el comportamiento. Su diagnóstico está basado enteramente en la historia psiquiátrica, en los síntomas clínicos y el estado mental y no disponemos de ningún test de laboratorio que nos confirme el diagnóstico. Podemos considerar a la esquizofrenia como una enfermedad heterogénea en cuanto a los síntomas clínicos, su intensidad, curso de evolución, respuesta al tratamiento y

probablemente la etiología. Por ello, ciertos autores (Müller et al 1999, 2000 y Garver et al, 2003) recalcan que esta heterogeneidad puede contribuir a las discrepancias en los resultados de la investigación biológica, así como reflejar diferentes factores etiológicos.

Así pues, la principal fuente de variación podría venir de la esquizofrenia en sí misma, como trastorno de etiología heterogénea ya que, si consideramos que la autoinmunidad puede jugar un papel únicamente en un subgrupo de pacientes esquizofrénicos, y teniendo en cuenta que la proporción de pacientes que comprenden este subgrupo varía en las diferentes muestras, podemos esperar una amplia variabilidad e incluso resultados controvertidos en los distintos trabajos realizados (Murray et al, 1985).

También en el caso del trastorno bipolar encontramos discrepancias en los hallazgos de la función inmunitaria, que podemos atribuir tanto a la fase clínica, como a la heterogeneidad de la enfermedad. Así pues en los trabajos es importante controlar el estado clínico de los sujetos y el tipo de trastorno bipolar, para obtener conclusiones comparables entre sí.

1.3.5 CONSUMO DE TABACO:

Pölmacher es el principal autor que incide en la importancia de controlar el hábito de fumar en los estudios, hábito frecuente en los pacientes esquizofrénicos, por sus posibles efectos en el SI. Se ha demostrado en fumadores sanos, una supresión de la proliferación linfocítica inducida por agentes mitógenos, así como un aumento de los niveles plasmáticos de sIL-2R. Mediante un estudio comparativo de 39 pacientes esquizofrénicos, 18 fumadores, frente a 21 no fumadores, observaron un aumento de los niveles del sIL-2R a favor de los fumadores (Pölmacher et al, 1997).

Sin embargo, otros autores rechazan el efecto del tabaco (Müller et al, 1997 y Printz et al, 1999), incluso defienden un efecto inmunosupresor de éste, más que un efecto estimulante de la actividad inmunitaria. Geng explica este efecto inmunosupresor a través de la nicotina, de forma que la exposición a la nicotina provoca una anergia de las células T (Geng et al, 1996) y un daño en la respuesta de los linfocitos (Geng et al, 1995).

1.4 APORTACIONES DE LOS ESTUDIOS INMUNOLÓGICOS A LA ETIOPATOGENIA DE LA ESQUIZOFRENIA Y EL TRASTORNO BIPOLAR

La esquizofrenia y el trastorno bipolar se encuentran entre los trastornos psiquiátricos más severos, con una prevalencia mundial del 1%, con enormes consecuencias tanto para los pacientes, como para sus familias y la sociedad en general. A pesar de los grandes esfuerzos en investigación, la etiología y patogénesis no está clara. La heterogeneidad en sus manifestaciones clínicas nos hacen presumir que no es única la causa que los provoca, sino múltiple, dificultando los estudios de investigación.

Si tomamos como punto de referencia las citocinas y sus actividades en el cerebro (inmunológicas, neuroquímicas y neuroendocrinas), podemos abordar las diferentes hipótesis etiopatogénicas desde una nueva perspectiva, estableciendo un nexo común: las citocinas.

Aunque la mayoría de trabajos se centran en pacientes con esquizofrenia, podemos hacerlo extensivo al trastorno bipolar, desde el punto de vista de la teoría del *continuum* de las psicosis.

1.4.1 PAPEL DE LOS NEUROTRANSMISORES

Recordando la función neuroquímica de las citocinas, ya hemos comentado que influyen, estimulando o inhibiendo, la neurotransmisión dopaminérgica, serotoninérgica, noradrenérgica y colinérgica, neurotransmisores implicados en la fisiopatología de los trastornos psiquiátricos.

Las alteraciones descritas en los niveles de citocinas de los pacientes esquizofrénicos nos llevan consecuentemente a pensar en alteraciones en los neurotransmisores. Así pues, una secreción crónica excesiva de citocinas, podría ser la

causa de las anormalidades de los neurotransmisores, entre ellos la dopamina, neurotransmisor implicado en la patogénesis de la esquizofrenia. La inmunoterapia a largo plazo con IFN- α induce depresión en un número considerable de pacientes, a través de cambios inducidos en el sistema serotoninérgico (Maes et al, 2001).

Por otro lado, los neurotransmisores también tienen efectos en la actividad inmunitaria, en concreto, la dopamina suprime la respuesta inmunitaria in vivo e inhibe la transformación linfocítica in vitro; por lo que podría ser, que las alteraciones inmunológicas descritas fueran secundarias a la enfermedad en sí, más que un factor etiopatogénico.

Centrando la atención en la relación entre neurotransmisores y SI, se encuentra la tetrahidrobiopterina (THB), un cofactor que requieren las enzimas relacionadas con la síntesis de serotonina, noradrenalina y dopamina. Las principales fuentes de la THB son los monocitos-macrófagos y su síntesis está influenciada por las citocinas. Así pues, alteraciones en el SI, a través del mediador THB, provoca cambios en los neurotransmisores, quienes juegan un papel crucial en los trastornos psiquiátricos (Van Amsterdam & Opperhuizen, 1999).

El estudio de Zalcman et al (2002) establecía un nexo entre citocinas y el comportamiento, concretamente la actividad motora, a través de la dopamina. Demuestra la existencia de una relación funcional entre IL-2, receptores de dopamina y comportamiento. Administra un tratamiento, basado en inyecciones diarias de IL-2, el cual induce un aumento marcado en la puntuación motora consistente en el *comportamiento trepador*, el cual se bloquea completamente con un antagonista selectivo de los receptores dopaminérgicos.

1.4.2 PAPEL DEL ESTRÉS

En la interacción entre sistema inmune y sistema nervioso no podemos olvidar al sistema endocrino ya que el sistema inmune no sólo interacciona con el sistema nervioso, sino que también existe una muy cercana relación con el sistema endocrino. El eje

hipotálamo-hipófisis-glándula adrenal (H-H-A) representa la principal red de comunicación entre el sistema inmune y el sistema nervioso, a través de las hormonas, como mediadores químicos, junto a las citocinas y neurotransmisores (Sperner-Unterweger, 2005).

El papel del estrés en el desarrollo de las psicosis es un tema de actualidad. Hoy en día, no hay duda de la importancia del estrés en el inicio o reagudización de un brote psicótico, aunque seguimos desconociendo el mecanismo fisiopatológico subyacente.

En condiciones de estrés, la activación del eje H-H-A, desencadena la liberación de CRF, que estimula la liberación de ACTH, provocando un aumento de glucocorticoides en la glándula adrenal. Los glucocorticoides son las principales hormonas mediadoras entre el SN y el SI, con importantes efectos conocidos sobre la función inmune de carácter inmunosupresor y anti-inflamatorio.

Desde los primeros conceptos sobre la respuesta de estrés, planteados por Hans Selye y colaboradores, la investigación de la función hipotálamo-hipófisis-glándula adrenal ha sido central en la investigación psicoendocrina. Las concentraciones de CRH, ACTH y cortisol aumentan en respuesta a diversos factores de estrés físico y psíquico y actúan como factores fundamentales en el mantenimiento de la homeostasis y el desarrollo de respuestas adaptativas. La respuesta hormonal no sólo depende de las características del factor de estrés en sí, sino también del modo en que el individuo lo valora y su capacidad de afrontarlo (Kaplan, 2004).

Se ha sugerido que los pacientes esquizofrénicos puedan tener una sensibilidad alterada al estrés, desde un modelo de vulnerabilidad, resultado de interacciones complejas entre factores biológicos condicionados genéticamente y factores ambientales estresantes. Los déficit cognitivos presentes desde el inicio de la enfermedad provocan que, de forma innata, se encuentren menos adaptados a su ambiente, mal interpretando una situación estresante. De esta forma existe una pérdida de filtro de entrada sensorial provocando un sobreflujo de estímulos irrelevantes en el cerebro, por lo que se altera la percepción del ambiente. Debido a ello no se produce la respuesta adecuada del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, no hay descarga de cortisol y no se restauran los efectos producidos por el estrés. Los pacientes con menos síntomas negativos y una mayor conciencia de enfermedad, tienen más preservada la capacidad para hacer frente al estrés (Gispén de Wied, 2000).

Así pues, en el modelo de vulnerabilidad al estrés, la esquizofrenia se considera el resultado de una compleja interacción entre factores biológicos, determinados genéticamente y factores ambientales estresantes (Yank et al, 1993). Se ha demostrado que las recaídas psicóticas pueden ser precedidas por sucesos estresantes de la vida, el número de estresores diarios experimentados y el nivel de expresividad emocional entre los miembros familiares del paciente. En este campo hay múltiples trabajos de investigación, que relacionan la alta expresividad emocional de las familias de sujetos esquizofrénicos, con mayor número de recaídas (Butzlaff & Hooley 1998) y peor pronóstico a largo plazo (Marom et al 2005).

En la investigación del estrés nos encontramos con varias dificultades que pueden influir en la disparidad de los resultados. Estas dificultades se pueden englobar en tres grupos: la definición utilizada de estrés, el grupo control y la necesidad de utilizar múltiples variables (Solomon & Amkraut 1981).

Las diversas definiciones del estrés y la dificultad para su medición objetiva son motivo de investigación de varios autores (Rabin et al, 1990 y Kronfol et al, 2000). Hemos de tener en cuenta factores como la distinta intensidad de los estímulos estresantes; la distinta percepción que el paciente puede tener de un mismo acontecimiento estresante, debido a rasgos de personalidad, situación afectiva u otros; diferencias según se trate de un estrés agudo, transitorio, crónico; los efectos del estrés varían dependiendo del órgano, tejido o células que está siendo investigado; las diversas citocinas pueden verse afectadas de forma diferente por el mismo estrés; también las diferencias pueden deberse a medir parámetros periféricos o de inmunidad global. También presenta dificultades la disponibilidad del grupo control, ya que puede estar sometido a cierta situación de estrés, desconocida para el investigador y por lo tanto influir en los resultados.

Una forma de actuar los glucocorticoides sobre el sistema inmune es a través de su capacidad para influir en el modelo de activación de las células T. Los glucocorticoides provocan una disminución de la respuesta Th1 y un aumento de la respuesta Th2, con las alteraciones de las citocinas que corresponde a dicho disbalance (Rook et al, 1994). En los humanos, la administración de corticoides produce una profunda monocitopenia, linfocitopenia, con selectiva deplección de células T, eosinopenia y neutrofilia (Parrillo &

Fauci, 1978). Los mecanismos de feed-back entre sistema inmune y sistema endocrino se realizan a través de neurotransmisores y receptores de hormonas encontrados en linfocitos y timocitos.

Los hallazgos más repetidos en la investigación del sistema inmune en pacientes esquizofrénicos se corresponden con una activación del sistema Th-2 y un agotamiento del sistema Th-1 (Müller et al, 1999). Es decir, en la esquizofrenia existe una infraproducción de citocinas pertenecientes al sistema Th-1 y una sobreproducción de aquellas relativas al sistema Th-2. Así encontramos una disminución in vitro de IL-2, aumento in vivo de dicha citocina y su receptor, sIL-2R y un aumento de los niveles de IL-6 y sIL-6R in vivo.

El fallo del cortisol, que se ha barajado como posible en los pacientes esquizofrénicos, influye en el balance Th1/Th2 a favor de las células Th1, con sus correspondientes citocinas, particularmente la IL2 implicada en los procesos psicóticos. Esto podría explicarse como una respuesta del eje endocrino ante la situación de estrés que supone una reagudización psicótica, para contrarrestar la actividad inmunológica que acompaña a la fase aguda de la enfermedad (Sperner-Unterweger, 2005).

El estudio de Jansen et al (2000) investigó la respuesta a estresores físicos y psicológicos en 18 pacientes esquizofrénicos frente a un grupo control. Sometieron a los sujetos a un estrés físico (ejercicio en bicicleta) y a un estrés psicológico (hablar en público), determinando los niveles de cortisol en la saliva, antes y después del estrés. Los pacientes esquizofrénicos mostraron una respuesta del cortisol disminuída ante una situación de estrés psicosocial, pero no ante un estrés físico, frente a los sujetos sanos. En condiciones basales, no encontraron diferencias en la función del eje H-H-A entre pacientes y controles. También observaron que los pacientes esquizofrénicos presentaban déficit en sus estrategias para hacer frente al estrés, las cuales se caracterizaron por ser más pasivas y con un mayor componente de evitación, frente al grupo control.

1.4.3 HIPOTESIS AUTOINMUNE

A lo largo del siglo XX, el hallazgo repetido de alteraciones inmunitarias en los pacientes esquizofrénicos, ha abierto un nuevo campo en la investigación de la esquizofrenia. Así surge la hipótesis autoinmune de la esquizofrenia, que postula la posibilidad de que un proceso inmunológico pueda jugar un papel en la etiopatogenia de los síntomas de, al menos, un subgrupo de pacientes esquizofrénicos. Dicha hipótesis se apoya en ciertos rasgos clínicos y de laboratorio, que se observan tanto en la esquizofrenia, como en enfermedades autoinmunes.

Para determinar si una enfermedad es autoinmune, podemos basarnos en evidencias directas (identificación de anticuerpos específicos) o evidencias indirectas (hallazgos de alteraciones inmunitarias inespecíficas y rasgos clínico-epidemiológicos comunes); éstas últimas son datos suficientes para afirmar que ciertas enfermedades son de base autoinmune, como es el caso de la artritis reumatoide.

Los estudios dirigidos a la búsqueda de anticuerpos específicos dirigidos contra el cerebro, proporcionaron resultados inconsistentes y gran escepticismo (Heath et al, 1989; Knight et al, 1990 y Yang et al, 1994). Sin embargo, la descripción de alteraciones inmunitarias inespecíficas es un hecho mostrado en numerosos trabajos. Tales hallazgos de laboratorio se resumen en los siguientes:

- Alteración de niveles séricos de inmunoglobulinas (Solomon et al, 1981; Rothermundt et al; 1996, 1998)

- Disminución de la respuesta linfocítica a mitógenos inespecíficos (Theodoropoulou et al, 2001; Zhang et al, 2002).

- Presencia de anormalidades en los linfocitos: Aumento de células B CD5+ (Solomon et al, 1981; Ganguli et al, 1993; Printz et al, 1999).

- Elevación de anticuerpos no específicos de órgano (Villemain et al, 1988; Canoso et al, 1990; Sirota et al 1992 y 1993).

- Disminución de la producción de IL-2 in vitro (Bessler et al, 1995; Kim et al, 1998 y Müller et al, 1999).

-Aumento de niveles séricos de IL-6 (Ganguli et al, 1993; Maes et al, 1994 y Naudin et al, 1996).

Los rasgos clínicos y epidemiológicos propios de la esquizofrenia y similares a enfermedades de etiopatogenia autoinmune son la edad de inicio, generalmente la adolescencia o inicio de la edad adulta, estación de nacimiento, distribución geográfica, curso de remisiones y recaídas, factores desencadenantes como el estrés o la infección y comorbilidad con otras enfermedades autoinmunes.

En relación a esto último, asociaciones epidemiológicas, tanto positivas como negativas, existen entre esquizofrenia y varias enfermedades autoinmunes. Así, pacientes con esquizofrenia, tienen un alto riesgo de sufrir problemas autoinmunes. Incluso, los estudios epidemiológicos demuestran que la comorbilidad se extiende también a las familias de dichos pacientes, las cuales muestran un riesgo mayor de padecer enfermedades autoinmunes, particularmente diabetes mellitus y tirotoxicosis (Wright et al, 1996 y Gilvarry et al, 1996).

Ganguli et al (1987) en una revisión de 28 pacientes esquizofrénicos, encontraron que 9 de estos pacientes tenían manifestaciones de otra enfermedad autoinmune, entre las que se incluían la diabetes mellitus insulino-dependiente, tiroiditis autoinmune, vitíligo y anemia perniciosa.

Eaton et al (1992) hallaron una asociación significativa entre historia familiar de esquizofrenia e historia familiar de enfermedad autoinmune. Según este autor, los mecanismos autoinmunes pueden ser importantes en la etiología de la esquizofrenia, en aquellos individuos que tienen un familiar de primer grado afecto de esquizofrenia, de forma que la heredabilidad de la esquizofrenia, se puede asociar a la heredabilidad de enfermedades autoinmunes.

En el año 2004, en un estudio epidemiológico llevado a cabo a través del registro danés, sobre 7997 personas mayores de 15 años, que habían tenido contacto con los servicios psiquiátricos daneses entre 1981 y 1998 y un diagnóstico de esquizofrenia, observaron que tener una historia positiva de enfermedad celiaca, es un factor de riesgo para padecer esquizofrenia (Eaton et al, 2004).

Este mismo grupo, unos años más tarde, en la misma línea de investigación, encuentra que antecedentes de cualquier enfermedad autoinmune incrementaba en un 45% el riesgo de sufrir esquizofrenia a lo largo de la vida, frente a un grupo control; entre las enfermedades autoinmunes que aparecen con más frecuencia en pacientes esquizofrénicos y sus familiares, se encuentra la enfermedad celiaca, tiroiditis autoinmune, anemia hemolítica, cistitis intersticial y síndrome de Sjögren (Eaton et al, 2006).

Una asociación interesante se produce entre el lupus eritematoso sistémico y la esquizofrenia. En pacientes esquizofrénicos aumenta de forma frecuente la presencia de lupus eritematoso, particularmente como resultado del tratamiento con fenotiacinas y otros agentes antipsicóticos. Las razones no están claras, pero podría tratarse de un indicador de que, algunos pacientes con esquizofrenia tienen una cierta susceptibilidad al desarrollo de autoinmunidad (Jones et al, 2005).

Entre las asociaciones negativas más conocidas se encuentra la relación entre esquizofrenia y artritis reumatoide (Mors et al, 1999; Oken et al, 1999 y Gorwood et al, 2004).

Los autores que apoyan la hipótesis autoinmune sugieren que un agente, a través de una reacción autoinmune, provoca un daño en el cerebro. En las enfermedades autoinmunes que afectan al cerebro, se produce un daño en la barrera hematoencefálica, que aumenta la permeabilidad, provocando el paso de sustancias ajenas dentro del sistema nervioso. Ello provoca una reacción cruzada contra estructuras cerebrales. La interacción antígeno-anticuerpo sería la responsable de los cambios funcionales del cerebro de los pacientes con esquizofrenia. Como ya hemos descrito, se ha constatado niveles más altos de lo esperado de anticuerpos en sujetos esquizofrénicos, entre ellos aumento de títulos de anticuerpos contra virus neurotrópicos en LCR, como virus del herpes, citomegalovirus y Epstein-Barr (Yolken et al, 1995), anticuerpos específicos contra ciertas estructuras cerebrales, como el hipocampo, cortex frontal, giro cingular, amígdala (Henneberg et al, 1994; Yang et al, 1994) y otros autoanticuerpos inespecíficos, ANA, anti-dsDNA, antitiroideos, antihistonas (Ganguli et al, 1992; Spivak et al, 1995 y Balanzá et al, 1998)

Jones et al, en su revisión del año 2005, también apoyaba la hipótesis autoinmune en al menos un subgrupo de pacientes esquizofrénicos, pero centró el protagonismo de la reacción autoinmune en los anticuerpos dirigidos contra los receptores de los neurotransmisores en el cerebro de los pacientes, de forma que la presencia de tales anticuerpos podría bloquear o estimular la neurotransmisión y dar lugar a la clínica psicótica. Varios grupos de investigación informaron de niveles elevados de anticuerpos, de forma significativa, contra el receptor colinérgico muscarínico M1 (Borda et al, 2002, 2004 y Tanaka et al, 2003), el receptor nicotínico de la acetil colina (Mukherjee et al, 1994), contra receptores dopaminérgicos D2 (Tanaka et al, 2003 y Chengappa et al, 1993), receptores colinérgicos muscarínicos en astrocitos M1 y M2 (Borda et al, 2004) y anticuerpos contra receptores de la serotonina 5-HT1a (Tanaka et al, 2003), en el suero de pacientes esquizofrénicos, comparado frente a suero de sujetos sanos. A pesar del escaso número de pacientes en la mayoría de estos estudios y la falta de especificidad de estos anticuerpos, los resultados sugieren una respuesta autoinmune, en al menos algunos pacientes con esquizofrenia.

Una explicación alternativa para el hallazgo de títulos altos de autoanticuerpos en pacientes con esquizofrenia, es que los pacientes estén predispuestos a una respuesta de las células B más intensa y consecuentemente desarrollarán autoanticuerpos (Pearce et al; 2001). En esta misma línea, Jones y colaboradores, relacionaron el aumento de niveles de IL-6, con el aumento de autoanticuerpos (Jones et al, 2005), ya que una de las principales funciones de esta citocina es activar a las células B para la síntesis de autoanticuerpos; además en el caso de enfermedades del sistema nervioso central, IL-6 apoya la síntesis local de inmunoglobulinas en el cerebro y promueve alteraciones en la barrera hematoencefálica.

Entre los autores que hipotetizan una reacción cruzada frente a antígenos virales se encuentran Kirch, Noy y Arolt:

Kirch et al (1993) defienden la hipótesis infecciosa-autoinmune postulando ciertos mecanismos. Para este autor, el agente patogénico podría ser un retrovirus, que se integra en el DNA de una célula huésped. El virus podría permanecer latente y reactivarse periódicamente. Las proteínas virales interfieren sobre la función del SNC, provocando un

efecto citopático, o también podría dar lugar a una respuesta inmune, a través de autoanticuerpos.

Noy et al (1994) sugieren como agente causal un virus, el cual produce un ataque autoinmune al cerebro, barajando dos posibles mecanismos: bien una infección viral del tejido cerebral lleva a una exposición de antígenos al cerebro mismo, provocando la reacción autoinmune; bien una infección, no necesariamente del cerebro, induce la producción de anticuerpos, los cuales identifican antígenos cerebrales como no propios y causan la reacción autoinmune. Según esto, una identificación de los antígenos cerebrales como no propios, por el SI es el fenómeno primario y secundariamente, como manifestación del ataque inmunológico al cerebro, se producen los síntomas de la esquizofrenia.

Arolt et al (2000) apoyan la idea que en la fase aguda de la esquizofrenia, la actividad autoinmunitaria juega un papel importante en la patogénesis. Atribuyen a la inmunidad el papel de modular el inicio del curso clínico de la enfermedad y piensan que las alteraciones inmunitarias son adquiridas.

Los estudios familiares han demostrado de manera clara, que existen factores genéticos que predisponen a los individuos a la esquizofrenia y el trastorno bipolar. Una vía posible de actuación es a través de la inmunidad. Algunas madres pueden estar genéticamente predispuestas a responder a la infección viral, produciendo anticuerpos que reaccionan de forma cruzada con proteínas en el cerebro fetal. Así, se ha observado una disminución de la frecuencia del HLA DRB1*04 al estudiar pacientes esquizofrénicos y sus madres, frente a población general (Wright et al, 1996). Este gen se asocia positivamente a la artritis reumatoide, lo cual nos enlaza con los datos epidemiológicos ya referidos, en cuanto a la asociación negativa que existe entre esquizofrenia y artritis reumatoide. Así pues, los factores genéticos concuerdan con los datos epidemiológicos, apoyando la hipótesis autoinmune de la esquizofrenia.

Las alteraciones inmunes también aparecen replicadas en sujetos esquizofrénicos de otras etnias, concretamente en población china (Mahendran, 2004) y en familiares de primer grado de pacientes con esquizofrenia, como el estudio de Gaughran (2002) que

mostró valores de sIL-2R de hermanos no afectos, más altos que los controles, tras estudio de una muestra formada por 51 familiares, en relación a 126 controles.

1.4.4 HIPOTESIS DEL NEURODESARROLLO

La hipótesis del neurodesarrollo representa una de las principales hipótesis etiopatogénicas de la esquizofrenia en la actualidad. Según ella, la esquizofrenia es la consecuencia de una alteración muy precoz, probablemente prenatal, del desarrollo neural, de carácter no progresivo, que resulta de la interacción de factores genéticos y ambientales tempranos, y permanece silente hasta la eclosión sintomática, típicamente a partir de la adolescencia o segunda década de la vida.

Parece plausible que si el sistema nervioso central y el sistema inmune están íntimamente relacionados, si se produce una alteración en el sistema nervioso central, también aparezcan alteraciones en el sistema inmune.

¿Cómo se relaciona dicha hipótesis con las citocinas?

Ya se ha comentado que las citocinas están implicadas en el desarrollo cerebral, con un papel en la supervivencia neuronal y muerte celular programada. Es bien sabido que los niveles de citocinas se alteran en embarazos complicados por infecciones. Las citocinas generadas por la madre durante una infección, pueden cruzar la placenta y entrar en la circulación fetal, ello asociado a una BHE dañada, facilita la invasión de agentes inmunes activos en el sistema nervioso central en desarrollo y son responsables de un desarrollo neuronal alterado (Gilmore et al, 1997).

Años más tarde, Gilmore y colaboradores, apoyando su teoría, estudiaron el efecto de las citocinas generadas en respuesta a una infección en el desarrollo dendrítico de neuronas corticales, concretamente IL-1 β , TNF- α e IL-6, demostrando que las citocinas disminuyen significativamente el desarrollo de las dendritas y la complejidad de las neuronas corticales (Gilmore et al, 2004).

El estudio de Buka et al (2001b) investigó niveles de citocinas maternas en estado avanzado de gestación, en relación con infección materna durante el embarazo y el desarrollo posterior de esquizofrenia u otras psicosis en la edad adulta. Descubrieron que niveles altos de TNF- α se asociaban con infección en el tercer trimestre y trastornos psicóticos. Bien el TNF- α ejerce un efecto neurotóxico, bien es el marcador de infección de un microorganismo, el cual ejerce el efecto directo sobre el cerebro.

Dicho autor es uno de los principales investigadores que defienden la hipótesis de que infecciones prenatales y perinatales, pueden predisponer a esquizofrenia posteriormente, más probable en individuos susceptibles genéticamente. Nuevamente en el 2001, halló una asociación significativa entre el aumento de niveles de inmunoglobulinas séricas IgG y IgM maternas en el parto y el subsecuente desarrollo de psicosis en los descendientes. También confirmó la presencia de altos niveles de anticuerpos al HSV-2 (virus herpes tipo II), en madres de sujetos que desarrollaron psicosis posteriormente en la vida adulta. Sugiere que los neonatos son directamente infectados por el HSV-2, como resultado de infección materna, durante el embarazo o parto, y dicho virus por su tropismo sobre el sistema nervioso, provoca los daños (Buka et al, 2001a).

Otros autores que apoyan la hipótesis del neurodesarrollo a través de estudios recientes realizados sobre modelos animales son Urakubo, Paterson, Hornig, Zuckerman y Buenz.

Urakubo et al (2001) demostraron que las citocinas generadas en respuesta a una infección materna son el principal eslabón entre infección materna y anormalidades en el cerebro. Muchas de las complicaciones obstétricas asociadas con alto riesgo de esquizofrenia, incluyendo bajo peso al nacimiento, gestación corta, preeclampsia, hipoxia perinatal, puntuación baja de APGAR, podrían estar asociadas con una infección, clínica o subclínica.

Paterson et al (2002) estudiaron sobre un modelo animal, en ratones, la relación entre infección por Influenza en madre embarazada y alteraciones neurológicas posteriores, como son la reducción en el grosor del hipocampo y el neocórtex, así como la reducción en el número de células positivas a la relina (proteína relacionada con la migración de los neuroblastos durante el desarrollo fetal).

Hornig et al (2002) relacionaron el aumento de citocinas proinflamatorias con la aceleración de pérdida de neuronas durante el desarrollo prenatal, dando lugar a una alteración del neurodesarrollo.

Zuckerman et al (2003) demostraron que la activación inmune durante el embarazo en ratas (inducido a través de la inyección de un lipopolisacárido), conllevaba a una alteración en la inhibición latente (parámetro que mide la capacidad para ignorar estímulos irrelevantes, déficit propio de la esquizofrenia), una hiperfunción dopaminérgica y anomalías en la corteza límbica, con un curso temporal propio de la esquizofrenia, ya que se encontraban ausentes en la edad prepuberal y emergían en la edad adulta. Así mismo, el tratamiento antipsicótico, tanto con clozapina, como con haloperidol, aliviaron el déficit cognitivo. Posteriormente, Ashdown et al (2006) demostraron que los cambios en la conducta de los descendientes de ratas, expuestas durante la gestación a una endotoxemia (mediante la administración de un lipopolisacárido) no eran mediados por la acción directa de la endotoxina en el cerebro fetal, sino que probablemente eran secundarios a la respuesta inflamatoria a través de la inducción de citocinas. Las consecuencias derivadas de esta respuesta inflamatoria, tales como fiebre materna, déficit en la función de la placenta, transporte de citocinas a la circulación fetal o alteraciones en la expresión de glucocorticoides y hormonas tiroideas, pueden contribuir a una alteración del neurodesarrollo fetal, siguiendo a la infección materna durante el embarazo.

Buenz et al (2006) demostraron en ratones infectados por Picornavirus una disminución de la memoria espacial, cuya magnitud se correlacionó directamente con la extensión del daño en el hipocampo.

La hipótesis del neurodesarrollo se sostiene sobre tres pilares fundamentales: las anormalidades en el desarrollo del cerebro, las anormalidades clínicas premórbidas y la presencia de riesgos ambientales que influyen precozmente, tales como infección materna y complicaciones obstétricas (Murray et al, 1992). Vamos a describir cada una de ellas brevemente

1 Anormalidades en el cerebro:

Las anormalidades detectadas en el cerebro de muchos pacientes esquizofrénicos se apoyan en estudios de neuroimagen y neuropatología.

Las alteraciones anatómicas han sido demostradas con estudios de TAC y RM cerebral. Entre estas alteraciones se encuentra la dilatación de los ventrículos cerebrales. Encontramos ciertos rasgos indicativos de que se trata de un trastorno del neurodesarrollo como es la pérdida de progresión a través del tiempo, que no se relacione con el tiempo de evolución de la enfermedad, ya que aparece en sujetos de un primer episodio y que está presente también en la esquizofrenia de inicio infantil.

Los estudios de neuropatología también demuestran alteraciones, como la disminución del volumen y del número de células, lo cual revela un defecto en el control de la migración celular embrionaria, así como una alteración en el proceso de muerte neuronal selectiva (Pearce, 2001). Un rasgo importante encontrado es la ausencia de gliosis, lo que sugiere que ocurre prenatalmente. Otro punto de confluencia de los estudios estructurales es la presencia regional de estas alteraciones en el cerebro esquizofrénico, siendo las estructuras más afectadas las del lóbulo temporal medial, en particular zona hipocámpica y el cortex prefrontal.

2 Anormalidades clínicas premórbidas:

La teoría del neurodesarrollo predice que los sujetos afectados presenten distintos tipos de alteraciones clínico-conductuales premórbidas. A pesar de que los síntomas psicóticos no aparecen generalmente hasta la adolescencia o vida adulta, antes de desarrollarse los síntomas psicóticos floridos, los pacientes esquizofrénicos exhiben alteraciones clínicas sutiles.

Estudios retrospectivos de gran escala con cohortes amplias de la población general han detectado alteraciones neurocognitivas y conducta social anormal en la infancia de sujetos que posteriormente desarrollarán esquizofrenia: patrones anormales de preferencia manual, anomalías en el seguimiento ocular, trastorno atencional y mnésico, retraso en el

desarrollo psicomotor, retraso y anomalías en el lenguaje, juego solitario, bajo cociente intelectual y ansiedad social-evitación (Murray et al, 1992)

3 *Factores ambientales precoces:*

Ciertos factores ambientales también pueden ser los causantes de un desarrollo anómalo del cerebro, al actuar en un momento precoz o crítico de dicho desarrollo.

La asociación entre complicaciones obstétricas y esquizofrenia es conocida y está bien documentada. Se ha detectado un incremento de las complicaciones obstétricas y perinatales en individuos que posteriormente desarrollaron esquizofrenia: 7 veces más probabilidades de lesión cerebral perinatal y 6 veces más probabilidades de nacimiento prematuro (Geddes et al, 1997).

Algunas de las complicaciones relacionadas son la ruptura prematura de membranas, hemorragias, infecciones, prematuridad, bajo peso al nacer, parto con forceps y uso de reanimación o incubadora (Geddes et al, 1999). El factor clave etiopatogénico es la anoxia cerebral, que da lugar a lesiones cerebrales perinatales y por lo tanto a un desarrollo del cerebro alterado.

Este mismo grupo de trabajo halló una asociación significativa entre edad de inicio precoz e historia de complicaciones obstétricas definidas, concretamente, presentación de nalgas o anormal y cesárea complicada. Destacaron la edad de inicio de la esquizofrenia, como factor clave para subdividir la enfermedad en dos entidades diferentes: así, la presencia de anormalidades en el neurodesarrollo temprano, se asocia a factores genéticos o ambientales tempranos, los cuales son más frecuentes en la esquizofrenia de inicio precoz, en contraposición con la esquizofrenia de inicio más tardío. Las características clínicas propias de la esquizofrenia de inicio precoz, tales como el curso crónico y pobre resultado terapéutico (Verdoux et al 1997) y la presencia de un déficit cognitivo en los pacientes psicóticos, desde el principio de la enfermedad, asociado a complicaciones obstétricas y alteración del ajuste premórbido (Casar et al, 1997) apoyan la hipótesis del neurodesarrollo.

También existe un ligero aumento (5%) de nacimientos a finales de invierno y primavera, lo cual refleja un posible factor estacional, que daña el desarrollo del cerebro y

predispone más tarde a esquizofrenia. En el estudio de Torrey (Torrey et al, 1997) los autores revisaron más de 250 estudios publicados acerca de la estación de nacimiento de los individuos que más tarde desarrollaron esquizofrenia y trastorno bipolar, junto a posibles correlaciones clínicas. A pesar de los problemas metodológicos encontrados, hallaron un exceso de nacimiento, 5-8%, en invierno y primavera para ambos trastornos, junto a una correlación con nacimientos urbanos e historia familiar negativa. Argumentaban como posibles explicaciones etiopatogénicas las variaciones en la luz y química interna, posibles toxinas, la nutrición, la temperatura o un agente infeccioso.

El principal candidato de todos ellos es el agente infeccioso, concretamente la exposición a una infección viral intraútero. Una infección vírica de la madre en los meses previos al nacimiento podría afectar al desarrollo fetal. Incluso ambos factores, complicaciones obstétricas e infecciones víricas, pueden estar relacionados, sugiriéndose que una infección vírica pueda ser la causa del aumento de complicaciones obstétricas.

La hipótesis que la esquizofrenia sea causada por un agente infeccioso, ya fue formulada en el siglo XIX por Esquirol y principios del XX por Bleuler y Kraepelin; posteriormente la pandemia del virus influenzae, en 1918 y 1919, nos proporcionó una razón añadida a la especulación creada acerca del papel de los virus.

Estudios acerca de la asociación entre infección vírica durante el embarazo y desarrollo posterior de esquizofrenia son los trabajos de Suvisaari et al (1999), Brown et al (2004) y Babulas et al (2006).

El estudio de Suvisaari et al (1999) estudió la asociación entre la exposición prenatal a la poliomielitis y el riesgo de esquizofrenia. Utilizó un registro de población entre 1950 y 1969, demostrando que la exposición a la infección de la poliomielitis, 5 meses antes del nacimiento, aumentaba el riesgo para el desarrollo posterior de esquizofrenia.

El estudio de Brown et al (2004) examinó si la exposición prenatal al virus influenzae, serológicamente documentada, aumentaba el riesgo de esquizofrenia. Para ello estudió la presencia de anticuerpos para dicho virus, en muestras séricas de mujeres embarazadas, cuyos descendientes desarrollaron esquizofrenia, comparado frente a un grupo control. Demostraron que la exposición al virus influenzae en el primer trimestre de

embarazo, se asociaba a un aumento 7 veces mayor del riesgo de trastorno del espectro esquizofrénico; pero no ocurría si el contacto se establecía en el segundo o tercer trimestre. Los mecanismos patogénicos implicados no quedaban claros, ya que el virus raramente atraviesa la placenta, por lo que se cree que el efecto patogénico se establece a través de los anticuerpos maternos (que sí atraviesan la placenta y reaccionan de forma cruzada con antígenos del cerebro fetal) o bien son las citocinas (las que causan daño en el cerebro del feto en desarrollo).

Babulas et al (2006) examinaron las relaciones entre la exposición materna a la infección durante el embarazo y el riesgo de los descendientes de desarrollar esquizofrenia en la edad adulta. Cubrieron 4 periodos del embarazo, la periconcepción (30 días antes de la última regla a 30 días posteriores a esta fecha), primer, segundo y tercer trimestre, en una cohorte de 7794 nacimientos. Los autores diagnosticaron 71 casos de esquizofrenia y otros trastornos del espectro de la esquizofrenia. Observaron que la exposición materna a una infección en el periodo de la periconcepción aumentaba en 5 veces la probabilidad de desarrollar esquizofrenia.

Kaplan resume en cuatro los datos que apoyan que una infección viral durante el desarrollo neural, puede intervenir en la patogenia de algunos casos de esquizofrenia: Mayor número de nacimientos de pacientes a finales de invierno y comienzos de primavera, lo que sugiere posible exposición intrauterina a infecciones virales, en otoño-invierno. Asociación entre la exposición intrauterina a epidemias virales y la posterior aparición de esquizofrenia. Aumento de la probabilidad de que los pacientes esquizofrénicos tengan hermanos mayores en casa, una posible fuente de infecciones virales, en comparación con los individuos control. Y por último, diferencias geográficas de prevalencia, de tal manera que la esquizofrenia es más frecuente a mayor distancia del ecuador.

Rantakallio et al (1997) publicaron un estudio de seguimiento de 28 años de la cohorte de los nacidos en 1966. Investigaron la posibilidad de una asociación entre infección del SNC en la infancia y psicosis en la edad adulta. Hallaron una asociación significativamente estadística entre alto riesgo de esquizofrenia y haber sufrido una infección del SNC en la infancia. Todas las infecciones de los pacientes que presentaron esquizofrenia habían sido causadas por virus, pero menos del 6% del grupo total de

esquizofrénicos habían sufrido infección. Apoyaban la hipótesis de la infección vírica como un posible factor etiológico para la esquizofrenia.

Aunque los estudios clínicos y epidemiológicos de la esquizofrenia son consistentes con una posible etiología infecciosa, no hay estudios que nos proporcionen un vínculo definitivo. Ello se debe a que son múltiples las posibilidades a barajar acerca de la identidad de ese agente infeccioso, dificultando su identificación. Yolken et al (1995) en su revisión argumentaron diferentes posibilidades a tener en cuenta: el agente puede causar una infección en el útero o en el periodo postnatal temprano y luego desaparecer; un agente infeccioso común podría causar la enfermedad por inducir una reacción no común; un agente infeccioso raro o desconocido podría causar la enfermedad; dos agentes infecciosos causan la enfermedad sinérgicamente; y por último un agente infeccioso causa la enfermedad, pero el factor crítico no es el agente causal, sino otro factor como el tiempo de infección, la localización cerebral precisa donde se replica o la predisposición genética. También puede ocurrir que el agente infeccioso pueda estar incorporado en el genoma, como algunos retrovirus, o bien se traten de agentes virales particularmente difíciles de identificar por estar presentes en bajas concentraciones o tener una distribución irregular en el cerebro.

Algunos autores muestran resultados contradictorios como Crow y Altamura. Crow et al (1994) criticaban problemas metodológicos de estudios previos acerca de la relación entre exposición prenatal a virus influenzae y riesgo de esquizofrenia. Altamura et al (2003) no hallaban diferencias en niveles de citocinas, entre 4 grupos de esquizofrénicos crónicos, categorizados según la estación de nacimiento. Sin embargo, a pesar de la falta de concordancia en los estudios y el fracaso en identificar a un virus específico, ello no invalida la hipótesis viral de la esquizofrenia (Pearce, 2001), dejando abierto el campo para investigaciones futuras. En su revisión este autor considera la posibilidad de que procesos virales y del neurodesarrollo puedan interactuar y generar esquizofrenia en individuos genéticamente predispuestos, a través de la inmunidad, principalmente mediante las citocinas.

Una línea de investigación actual busca relaciones entre enfermedad mental, proceso infeccioso vírico del sistema nervioso central (a través de medidas de inmunoglobulinas en sangre de sujetos afectados) y déficit cognitivo presente en dichos pacientes. En este sentido destacan los trabajos recientes de Dickerson sobre esquizofrenia y trastorno bipolar.

Dickerson et al (2003) estudiaron a pacientes esquizofrénicos a nivel ambulatorio, de los cuales eran 50 pacientes con esquizofrenia paranoide, 77 indiferenciada, 8 desorganizada, 3 residual, 90 esquizoafectivos y 1 catatónico. Determinaron títulos de anticuerpos frente a herpes virus neurotrópicos. Hallaron una asociación estadísticamente significativa entre evidencia serológica de infección y disminución de funcionamiento cognitivo en esquizofrenia, concretamente memoria inmediata. El déficit hallado fue similar al que presentan individuos sanos recuperados de encefalitis por HSV-1. Concluyeron que la replicación viral provocaba daño neuronal en regiones como el lóbulo temporal, sistema límbico y lóbulo parietal, regiones asociadas a anormalidades en individuos con esquizofrenia.

El mismo grupo de investigación estudiaron a 117 pacientes bipolares ambulatorios frente a 100 sujetos control, hallándose una relación entre evidencia serológica de infección por HSV-1 y daño cognitivo, concretamente déficit en la memoria verbal inmediata. Señalar que, los sujetos estudiados, no tenían una historia clínica de encefalitis, que pudiera explicar el déficit cognitivo. La relación se asociaba de forma significativa y positiva con edad aumentada y edad de inicio del trastorno afectivo e inversamente con los años de educación (Dickerson et al 2004).

Está bastante claro que la exposición prenatal a infecciones es un factor de riesgo para padecer esquizofrenia, pero no queda claro si se debe a un efecto directo o indirecto, a través de la malnutrición o fiebre. El impacto último, probablemente dependerá de otras variables, como el tiempo y la severidad de la infección, periodo del desarrollo fetal, interacciones ambientales y factores genéticos.

El estudio de Westergaard et al (1999) sobre una cohorte amplia de la población, no hallaba asociación entre la prevalencia del virus influenzae en la vida fetal y posterior desarrollo de esquizofrenia, sin embargo, interesa por las asociaciones que hallaba.

Encontraron un aumento de riesgo de padecer esquizofrenia en familias de 4, 5 ó más hermanos, así como en caso de corta diferencia de edad entre el hermano anterior o posterior. Sugirieron una exposición ambiental como factor de riesgo de esquizofrenia, quizás una infección común, quizás otras explicaciones, como grado de urbanización, déficit nutricional e infecciones en la infancia. En contraposición, el trabajo de Kimhy et al (2006) atribuyó al impacto de la edad del padre, el mayor riesgo de presentar esquizofrenia los descendientes cuyas madres, durante la gestación, se encontraron expuestas a una mayor presencia de personas en casa (5 ó más).

Los factores genéticos son un eslabón que no puede faltar en este entramado de factores etiopatogénicos.

El trabajo de Wright et al (1993) relacionó la predisposición genética con la infección vírica. Los autores hallaron que la predisposición genética reside, al menos en parte, en la madre, de forma que su genotipo determinaba la producción de anticuerpos ante la infección viral durante el embarazo. De esta forma, las madres que producían una respuesta inmune óptima al virus, tenían menos síntomas clínicos, pero irónicamente su feto tendrá mayor riesgo de esquizofrenia. Esta hipótesis nos da una explicación plausible a la falta de concordancia en gemelos monocigotos: cada uno de los gemelos fetos, puede recibir distinta dosis de anticuerpos maternos y por lo tanto tener diferente efecto sobre el neurodesarrollo.

La esquizofrenia podría ser iniciada por un virus endémico que causa secuelas neuropsiquiátricas, sólo en aquellos individuos que están genéticamente predispuestos a una respuesta inmune atípica, durante un periodo crítico del neurodesarrollo (Pierce, 2001). Este autor defiende una teoría etiológica de la esquizofrenia, que integre múltiples factores, donde la teoría de la infección vírica, interacciona con los factores genéticos, del neurodesarrollo, ambientales, inmunológicos y neuropsicológicos del sujeto.

En este trabajo nos interesan particularmente los aspectos genéticos relacionados con las citocinas. La producción de citocinas, es al menos en parte, genéticamente determinada, por lo que los genes que codifican las citocinas son genes objeto de estudio dentro de la investigación etiológica de la esquizofrenia. Los estudios de Meisenzahl et al

(2001), Papiol et al (2004), Kim et al (2004) y Mata et al (2006) han hallado ciertas asociaciones entre alteraciones en los genes que codifican citocinas y esquizofrenia.

Meisenzahl et al (2001) investigaron el efecto en la morfología cerebral de un polimorfismo genético de IL-1 β , a través de resonancia magnética, sobre una muestra de 44 pacientes esquizofrénicos, frente a 48 sujetos control. En el grupo de pacientes se observaron déficit en el volumen de la materia gris bifrontal y temporal, y déficit generalizados de la materia blanca, en comparación con el grupo control, principalmente en aquellos pacientes esquizofrénicos portadores del alelo 2 del gen que codificaba dicha citocina.

Papiol et al (2004) investigaron el papel de ciertas variantes polimórficas del gen IL-1, hallando una asociación entre polimorfismos de este gen con la esquizofrenia o ciertos subgrupos clínicos. Argumentan que ciertas regiones polimórficas del gen IL-1, confieren cambios sutiles en la expresión de genes de IL-1 β , que podrían contribuir de forma moderada, a desestabilizar el equilibrio entre citocinas y por lo tanto a afectar al neurodesarrollo embrionario.

Kim et al (2004) estudiaron el impacto del polimorfismo en el gen del antagonista del receptor de IL-1 en pacientes esquizofrénicos y bipolares frente a sujetos control, hallando diferencias significativas entre pacientes esquizofrénicos y controles, pero no entre pacientes bipolares.

El estudio de Mata et al (2006) investigó si la variación genética del gen del antagonista del receptor de IL-1 (IL-1RN) influía en la respuesta individual a los fármacos antipsicóticos en pacientes con un primer episodio psicótico no afectivo. Observaron que una variación genética del gen IL-1RN, era un predictor significativo de mejoría de síntomas negativos. Concretamente, los pacientes homocigotos al alelo 2 fueron los que presentaron una mayor mejoría de síntomas negativos.

La hipótesis autoinmune y la hipótesis del neurodesarrollo se encuentran íntimamente relacionadas y nos proporcionan una explicación a la relación entre esquizofrenia y daño cerebral. En resumen, un trauma durante el desarrollo temprano o en

el nacimiento, que bien puede ser una infección vírica, a través de una reacción inmunológica de tipo autoinmune, activa la microglía y provoca un desequilibrio en los niveles de citocinas y sus receptores, con consecuencias en el desarrollo neuronal y migración, dando lugar a alteraciones morfológicas y funcionales, observadas en cerebros postmortem de esquizofrénicos (Pearce, 2001).

2 HIPOTESIS Y OBJETIVOS

2.1 HIPÓTESIS:

1.- Las alteraciones inmunitarias descritas en un subgrupo de pacientes esquizofrénicos no son específicas de la esquizofrenia, sino extensibles a otras psicosis, como es el trastorno bipolar tipo I.

2.- En los pacientes esquizofrénicos durante el periodo de remisión de los síntomas psicóticos agudos, y en los pacientes bipolares tipo I durante las fases de eutimia, ciertos cambios inmunológicos persisten como marcador de rasgo de la enfermedad, al menos en un subgrupo de pacientes.

3.- Tanto los pacientes esquizofrénicos como los pacientes bipolares tipo I considerados más graves clínicamente, conforman este subgrupo con alteraciones inmunitarias persistentes.

4.- La respuesta proliferativa in vitro de células mononucleares de sangre periférica de pacientes esquizofrénicos y bipolares tipo I está disminuída, posiblemente debido a un agotamiento funcional in vivo, consecuente con la activación inmune.

2.2. OBJETIVOS:

- 1.- Analizar la respuesta proliferativa de células mononucleares de sangre periférica en pacientes esquizofrénicos y pacientes bipolares tipo I, durante las fases de remisión y eutimia respectivamente, tras estimulación con un agente mitógeno, la fitohemaglutinina.
- 2.- Cuantificar y comparar la expresión de IL-2 e IL-6 de los sobrenadantes de cultivo de células mononucleares de sangre periférica, en pacientes esquizofrénicos y pacientes bipolares tipo I, que se encuentran en fase de remisión y eutimia respectivamente.
- 3.- Cuantificar ciertas variables que pueden influir en las alteraciones inmunitarias: edad, sexo, medicación antipsicótica, tratamiento anticolinérgico, consumo de tabaco, el estado clínico y cognitivo del paciente.
- 4.- Comparar las características clínicas entre pacientes que no presentan alteraciones inmunitarias y aquellos que sí las presentan.

III MATERIAL Y METODOS

3.1 SUJETOS

Este estudio forma parte de una investigación multidisciplinar más amplia, que sigue completándose en la actualidad desde la Unidad Docente de Psiquiatría y Psicología Médica adscrita a la Universidad de Valencia. Se trata de un estudio de un grupo de pacientes psicóticos, centrado en aspectos neurobiológicos de los trastornos psicóticos.

El ámbito geográfico de referencia del estudio es el denominado actualmente Departamento de salud número 5 de la Comunidad Valenciana, que comprende una población de 282.686 habitantes, cuyo hospital de referencia es el Hospital Clínico Universitario de Valencia. En el momento en que se inició el estudio, dicha área contaba con los siguientes dispositivos de Salud Mental de adultos: dos Centros de Salud Mental (CSM), situados en la población de Foyos y en el barrio de la Malva-rosa; una consulta de Neuropsiquiatría en el Centro de Especialidades de la calle Alboraya; y las consultas externas del Hospital Clínico Universitario. La unidad de hospitalización psiquiátrica (UHP) está en dicho hospital y consta de 18 camas.

La muestra está constituida por una serie consecutiva de pacientes procedentes de los dispositivos ambulatorios de dicha área de salud. Además, se incluyeron individuos sanos como grupo control.

En total han participado 87 sujetos en el estudio, de los cuales 57 son pacientes, 31 diagnosticados de Esquizofrenia y 26 de Trastorno bipolar tipo I. Los 30 restantes son individuos sanos y componen el grupo control.

Los pacientes fueron incluidos en el estudio con los siguientes criterios:

Criterios de inclusión:

1. Cumplir criterios diagnósticos DSM-IV para esquizofrenia o trastorno bipolar tipo I.
2. Edad mayor de 18 años.
3. Capacidad de dar su consentimiento informado.

Al formar parte de una investigación multidisciplinar los pacientes debían cumplir unos requisitos previos; todos ellos se encontraban en tratamiento ambulatorio, los pacientes con esquizofrenia debían encontrarse clínicamente estables y no haber presentado una reagudización en los dos meses previos; en cuanto a los pacientes bipolares, se exigía que se encontraran eutímicos un mínimo de 2 meses antes del estudio, confirmándose el estado de eutimia mediante escalas clínicas (se consideró que un paciente se encontraba eutímico si obtenía puntuaciones inferiores a 8 en la Escala de Depresión de Hamilton y en la Escala de Valoración de la Manía Aplicada por Clínicos).

Criterios de exclusión:

1. Edad superior a 65 años.
2. Pacientes con abuso o dependencia al alcohol y/o drogas psicoactivas.
3. Enfermedades sistémicas (tiroideas) o neurológicas identificables (epilepsia, ACV, TCE relevante...) que pudieran explicar el cuadro clínico o afectar a los rendimientos cognitivos.
4. Historia de retraso mental.
5. Deterioro cognitivo compatible con demencia.
6. Terapia electroconvulsiva en los 6 meses previos.
7. Pacientes con historia personal o familiar de enfermedad autoinmune.
8. Pacientes con un proceso infeccioso agudo en los 15 días previos a la toma de sangre.

Los controles sanos fueron voluntarios pertenecientes a la Unidad de Psiquiatría, médicos, enfermeras, auxiliares y trabajadores de la limpieza. Debían cumplir los mismos criterios de exclusión que los pacientes y además carecer de antecedentes psiquiátricos personales y familiares de primer grado. A través de una entrevista semiestructurada evaluamos los criterios de exclusión. Se excluyó a un voluntario por presentar antecedentes psiquiátricos personales y a dos voluntarios por enfermedad autoinmune.

3.2 TECNICAS INMUNOLOGICAS UTILIZADAS

3.2.1 CULTIVO DE CELULAS MONONUCLEARES DE SANGRE PERIFERICA

3.2.1.1 Instalaciones y equipamiento general.

El trabajo experimental se ha desarrollado en la Unidad Central de Investigación de la Facultad de Medicina de la Universidad de Valencia.

El instrumental utilizado ha sido el siguiente:

Centrífuga refrigerada (Megafuge 1.R; Heraeus)

Microscopio óptico (Zeiss)

Cabina de flujo laminar (BC-100; Cultek)

Estufa de CO₂ (Napco, Precision Scientific, Inc.)

Congeladores a -20°C (Electrolux) y -80°C (Nuair)

Microscopio invertido

3.2.1.2 Reactivos químicos.

Los reactivos químicos empleados han sido:

Solución de sales de Hank's estéril (HBSS, Hank's balanced solution, Gibco, BRL)

Líquido de densidad 1.077 g/ml estéril. Lymphoprep (Nyegaard)

Solución de colorante vital Azul de Tripan (Sigma) 0.25% (p/v) en PBS

Medio de cultivo completo para linfocitos, AIM V Medium (Gibco BRL) suplementado con glutamina 2mM (Sigma Chemical, Co, St. Louis, Mo)

Fitohemaglutinina (Sigma)

3.2.1.3 Procedimiento de obtención de células mononucleares periféricas

La muestra de sangre periférica se obtuvo por venopunción, entre las 9 y 10h, para controlar el ritmo circadiano, junto a la toma de temperatura, en la misma semana en que se realizó una evaluación neuropsicopatológica por personal especializado. Las muestras son recogidas de manera estéril en tubos heparinizados y mantenidas a 4°C hasta su utilización, en un periodo de tiempo no superior a 6 horas.

El procedimiento experimental se llevó a cabo en condiciones de esterilidad en una cabina de flujo laminar. La separación de la fracción de células mononucleares periféricas se realizó según el método de gradiente de densidad (Böyum A, 1968).

Las muestras de sangre se diluyeron en una proporción 1:1 en solución de sales de Hanks. Por cada 20 ml de sangre diluida se dispensaron 10 ml de líquido de densidad 1.077 g/ml (20°C) en un tubo de plástico de fondo cónico. A continuación se depositó cuidadosamente la sangre diluida sobre la superficie del líquido de densidad con una pipeta pasteur y se centrifugó el tubo durante 30 minutos a 1800 rpm y a 20°C. El anillo de células mononucleares obtenido en la interfase entre líquido de densidad y plasma fue recogido cuidadosamente con una pipeta pasteur y se depositó en tubos de plástico con fondo cónico. Se realizaron 3 lavados consecutivos de las células con solución de Hank's, agitando cuidadosamente y centrifugando cada vez durante 15 minutos a 1400 rpm y a 6°C. Tras el último lavado se resuspendió el sedimento en medio de cultivo completo AIM V (en un volumen de 1ml de sedimento cada 10 ml de sangre inicial)

El recuento y determinación de la viabilidad celular se realizó en cámara de Neubauer depositando una alícuota de la suspensión celular, previamente diluida a 1:25 en solución de colorante vital (Azul Tripan). Sólo se utilizaron para los ensayos posteriores suspensiones celulares con viabilidad superior al 80%. A continuación la suspensión celular fue diluida con medio AIM V completo para obtener una concentración de 1×10^6 células viables/ml.

3.2.1.4 Cultivos in vitro y determinación de la proliferación de células T tras estímulo policlonal (Fitohemaglutinina)

Se dispensó 1ml/pocillo de la suspensión de células mononucleares periféricas, a una concentración de 1×10^6 cel/ml, en una placa de cultivo de 24 pocillos de fondo plano (Tissue Culture Cluster 24, Costar, Cambridge). A la mitad de los pocillos se les añadió 10 µl de PHA.

Las placas fueron incubadas en una estufa a 37°C, 5% de CO₂ y 95% de humedad relativa. A las 48 y 72 horas se recogieron en condiciones de esterilidad los sobrenadantes de los pocillos estimulados y de los pocillos control. Los sobrenadantes fueron centrifugados e inmediatamente congelados en alicuotas a -20°C hasta el momento de su utilización.

El estudio de proliferación se lleva a cabo a las 72 horas de cultivo, mediante incorporación de un colorante mitocondrial a las células y posterior cuantificación por colorimetría. Tras adicionar 20 µl por pocillo del reactivo WST-1 se incubaron las placas en las mismas condiciones durante 3 horas y media. La lectura se realizó en un espectrofotómetro a 450 nm. Los resultados fueron expresados en Índice de Proliferación calculado según la siguiente formula:

$$\frac{(D_{O_{est}} - D_{O_{sinest}}) \times 100}{D_{O_{sinest}}}$$

3.2.2 CUANTIFICACIÓN DE CITOCINAS EN LOS SOBRENADANTES DE CULTIVO DE CÉLULAS MONONUCLEARES DE SANGRE PERIFÉRICA.

La cuantificación se realiza mediante técnica inmunoenzimática con equipos comerciales.

3.3 ESTUDIO DE AUTOANTICUERPOS

Se determinaron una serie de autoanticuerpos que podrían estar relacionados con los trastornos psicóticos, en sangre periférica, tanto de pacientes como de sujetos control. El análisis se llevó a cabo desde la Unidad de Laboratorio del Hospital Clínico.

Los autoanticuerpos estudiados son:

- Ac Antinucleares: ANA totales, ssDNA y dsDNA. Se investigaron mediante técnicas de enzimoimmunoanálisis (Inestar Corporation, fabricado por Sorin Biomedica Diagnostics). Los valores normales de referencia son: ANA negativo hasta 10U, ssDNA negativo hasta 90U, dsDNA negativo hasta 40U. Se usó inmunofluorescencia indirecta (IFI) para detectar nDNA, con el fin de confirmar los dos anteriores.
- Ac Antitiroideos: Se evaluaron los anticuerpos antitiroglobulina y antimicrosomiales mediante técnicas de enzimoimmunoanálisis (Inestar Corporation, fabricado por Sorin Biomedica Diagnostics). Los valores de normalidad son: antitiroglobulina hasta 100U/ml y en el caso de los antimicrosomiales, hasta 157U/ml.
- Ac Anticitoplasma del neutrófilo (ANCA): antimieloperoxidasa, antielastasa, anticathepsina, antilisoizima, antilactoferrina, antiproteinasa ₃ y antiBPI .
- Ac Antifosfolípido: anticuerpos anti B₂ glicoproteína y anticardiolipina (Ig A, Ig M y Ig G) y antifosfatidínserina (Ig M y Ig G).
- Ac Antiantígenos solubles extraídos del núcleo celular (ENAs): Se empleó un ensayo inmunoenzimático (Radim Ibérica, S.A.) para detectar anti-Sm, anti RNP y antihistonas. Se consideró negativo según cut-off.

3.4 EVALUACION CLINICA

Los pacientes fueron sometidos a una evaluación clínica mediante dos instrumentos de evaluación, la misma semana que se administraron los tests neuropsicológicos, descritos en el siguiente apartado. La evaluación clínica la llevaron a cabo psiquiatras entrenados, a ciegas de los resultados inmunológicos.

En nuestro trabajo centrado en el estudio de la función inmunitaria, los instrumentos de evaluación fueron la Escala de los síndromes positivo y negativo de la esquizofrenia (PANSS) y el Cuestionario SCAN para la recogida de la historia de síntomas psicóticos y afectivos presentes a lo largo de la enfermedad.

A - Escala de los síndromes positivo y negativo de la esquizofrenia (PANSS)

La PANSS es el instrumento de evaluación clínica de la esquizofrenia más estudiado desde el punto de vista psicométrico. Se utilizó la versión española de la escala PANSS (Peralta y Cuesta, 1994) aplicada al último mes. La PANSS consta de 30 ítems, que se agrupan en tres subescalas: síndrome positivo (7 ítems), síndrome negativo (7 ítems) y psicopatología general (16 ítems). La mayoría de los ítems se obtienen por medio de una entrevista semiestructurada de 30-40 minutos de duración.

Además, se emplearon las dimensiones según el modelo propuesto por Peralta y Cuesta (1998). Se empleó un modelo de cinco dimensiones (positiva, negativa, cognitiva, excitatoria y afectiva). Cada dimensión se componía de los siguientes ítems:

POSITIVA:	P1	P3	P6	G9		
NEGATIVA:	N1	N2	N3	N4	N6	G16
COGNITIVA:	P2	N5	G11			
EXCITATORIA:	P4	P7	G8	G14		
AFFECTIVA:	G2	G3	G6			

B - Cuestionario SCAN para la recogida de la historia de síntomas psicóticos y afectivos presentes a lo largo de la enfermedad.

El SCAN (Schedules for Clinical Assessment in Neuropsychiatry; Wing et al, 1990) es un conjunto de instrumentos destinados a analizar, medir y clasificar la psicopatología y la conducta asociada a los principales trastornos psiquiátricos de la edad adulta. Consta de cuatro partes: el PSE-10, el glosario de definiciones diferenciales, la lista de comprobación de grupos de ítems y el cuestionario de la historia clínica. El PSE-10 tiene dos partes: La primera abarca los trastornos somatoformes, disociativos, de ansiedad, depresivos y bipolares, así como los problemas relacionados con el apetito y el uso de alcohol y de otras sustancias. La segunda parte cubre los trastornos psicóticos y cognitivos, así como las anomalías observadas en el lenguaje, la afectividad y la conducta. Se utilizó la versión española (Vázquez-Barquero, 1993).

3.5 EVALUACION NEUROCOGNITIVA

La evaluación neurocognitiva fue llevada a cabo por psiquiatras entrenados, también a ciegas de los resultados inmunológicos. A la hora de seleccionar la batería de pruebas neuropsicológicas se tuvo en cuenta en primer lugar el uso de pruebas que permitieran valorar de la forma más sensible y específica posible las funciones cognitivas que, tras la revisión de la literatura, han aparecido alteradas en las psicosis. En segundo lugar, se tuvo en cuenta las limitaciones obvias de tiempo para no someter a los pacientes a sesiones demasiado prolongadas, que pudieran llevar a un cansancio o pérdida de motivación. El tiempo medio de realización de las diversas pruebas fue de una hora.

Las funciones cognitivas estudiadas y los instrumentos utilizados son:

-Razonamiento abstracto/flexibilidad cognitiva:

Test de ordenamiento de cartas de Wisconsin (WCST)

-Fluidez verbal:

Test controlado de asociación oral de palabras (F.A.S)

Fluidez verbal categorías conceptuales

-Atención voluntaria, concentración e inhibición de estímulos:

Stoop Test, en formato de láminas 1-4

-Velocidad psicomotora y atención:

Test de trazos (Trailmaking) partes A y B.

Digit Symbol del WAIS-R

-Memoria inmediata o de trabajo

Digit Span del WAIS-R

-Memoria verbal a corto plazo:

Babcock Store Recall Test

A continuación se especifican las principales características de estos instrumentos:

a) Wisconsin Card Sorting Test (WCST).

El WCST es una tarea compleja que evalúa distintas funciones ejecutivas, como la capacidad de formar conceptos abstractos, cambiar y mantener el conjunto perceptivo, probar hipótesis y responder al feedback verbal.

Se utilizó el formato de 128 cartas. En esta versión, se pide a los sujetos que emparejen las tarjetas una a una con cuatro cartas iniciales que actúan como estímulo: un triángulo rojo, dos estrellas verdes, tres cruces amarillas y cuatro círculos azules. Tras colocar cada una de las cartas se dice al paciente “bien” o “mal”, según siga o no el criterio correcto de clasificación. El primer criterio es el color. Tras diez cartas colocadas de forma correcta (1 categoría), se cambia el criterio color por el criterio forma; tras otras diez ordenadas correctamente de nuevo se cambia por el criterio número, después por color, hasta un máximo de 6 categorías. No hay límite de tiempo. Se contabiliza el número total de errores, los errores por perseveración y las categorías conseguidas (series de 10 cartas colocadas consecutivamente de forma correcta siguiendo un mismo criterio). Un número

bajo de categorías y, especialmente, un número elevado de errores por perseveración, indican una afectación de las funciones ejecutivas. Según las normas, se considera que no completar más de tres categorías supone un rendimiento deficitario (Heaton, 1981)

b) Test controlado de asociación oral de palabras: FAS

Se solicita al paciente que enumere el mayor número de palabras que empiecen por las letras F, A y S, excluyendo los nombres propios, y con un minuto de tiempo para cada ensayo. Es un indicador sensible de disfunción cerebral, especialmente de lesiones del lóbulo frontal izquierdo (Lezak, 1995).

c) Fluidez verbal categorías conceptuales

En esta prueba se solicita al paciente que enumere el mayor número de palabras que pertenezcan a una categoría conceptual dada (animales, plantas y colores), también durante un minuto cada vez.

La suma de todas las palabras correctas constituye la puntuación.

d) Stroop-Test (formato de cuatro láminas: 1-4)

Esta prueba evalúa la atención y particularmente, los procesos de atención selectiva y de inhibición. Es sensible a la afectación del lóbulo frontal, especialmente el izquierdo (Lezak, 1995).

En la primera lámina, se le pide al sujeto que nombre los colores escritos todos ellos en tinta negra de forma sucesiva en el menor tiempo posible. En la segunda lámina, se le da al sujeto la misma orden, estando en este caso los nombres de colores escritos en tintas de distintos colores (distintos a los del significado verbal). En la tercera lámina, se pide al sujeto que diga el color de una serie de círculos coloreados en cuatro colores distintos. Por último, se entrega al sujeto la segunda lámina y se le pide que diga el color de la tinta en que están escritos los nombres de los distintos colores, es decir, tiene que inhibir la respuesta dada en la ocasión anterior. El resultado viene determinado por el tiempo en

segundos en completar cada lámina. El incremento en el tiempo necesario para completar la última lámina se llama efecto de interferencia o efecto Stroop y se ha interpretado que traduce un problema en la atención selectiva e la inhibición de respuesta (Lezak, 1995)

e) Trail Making A y B.

Evalúa los procesos atencionales y la velocidad motora (Lezak, 1995). Consta de dos láminas. En la primera parte de la prueba (Trail Making A) el sujeto tiene que unir los círculos dentro de los cuales se encuentran los números del 1 al 25 de forma creciente. La segunda lámina (Trail Making B) contiene círculos dentro de los cuales hay números (del 1 al 13) y letras (de la A a la L) que deben unirse de forma alternativa y ordenadamente. La puntuación viene dada por el número de segundos necesarios para completar cada una de las dos láminas (A y B). En cada parte, el examinador corrige los errores que se vayan produciendo durante la prueba. El nivel educativo parece influir en los resultados, especialmente de la parte B. También se ha observado un declive en los rendimientos con la edad. Se considera una prueba bastante sensible al deterioro cognitivo progresivo en las demencias. La reducción en la velocidad psicomotora medida por estas pruebas se ha asociado con atrofia del lóbulo frontal (Keilp et al, 1988)

f) Digit Symbol.

Mide el rendimiento psicomotor. Es una prueba en donde interviene la capacidad de mantener la atención, la coordinación visuomotora y la velocidad de respuesta. Al estar afectado su rendimiento por varios factores, es un test poco útil a la hora de localizar el origen de la lesión, aunque muy sensible al daño cerebral difuso (Lezak, 1995). El sujeto debe rellenar una serie de símbolos situados debajo de una parrilla de números, siguiendo una clave de dígitos / símbolos visible en la parte superior de la hoja. El resultado viene dado por el número de símbolos dibujados en dos minutos. Es una prueba que está poco influida por el nivel intelectual.

g) Digit Span.

Digitos directos: Se le pide al paciente que repita una serie de números, empezando por una serie de tres, ascendiendo según se vayan repitiendo de forma correcta. Si el paciente no responde correctamente, se repite con una serie igual, terminando la prueba si vuelve a fallar. Se puntúa la serie mayor de números que consigue repetir sin error. Se valora en este test la atención y la memoria de fijación.

Digitos indirectos: Se repite el mismo procedimiento pero solicitando al paciente que repita las series de números de forma inversa a como le son dichos. Esta prueba valora principalmente la memoria de fijación y la memoria de trabajo.

En el presente estudio se empleó la suma en los resultados en ambas pruebas, como medida de memoria de fijación y de trabajo.

g) Babcock Story Recall Test

En esta prueba se lee al paciente un párrafo dividido en unidades de contenido, el cual debe repetir nada más escucharlo, valorándose en este caso la memoria inmediata. Tras ello se vuelve a leer el mismo párrafo y de nuevo se le pide que lo repita 20 minutos después. En este segundo pase se valoran los posibles déficits de memoria a corto plazo. A continuación se repite la misma secuencia con un párrafo distinto de una mayor dificultad.

Esta prueba mide la memoria tanto inmediata, como la diferida, variables que se obtienen promediando los rendimientos en las dos historias.

3.6 OTRAS VARIABLES

En el estudio también se han recogido otras variables de tipo sociodemográficas, premórbidas, de curso evolutivo, factores de riesgo neurobiológico, variables farmacológicas y número de cigarrillos / día, a partir de la historia clínica, entrevistas clínicas personales con el paciente y un familiar significativo, así como mediante diversos instrumentos.

a) Variables sociodemográficas:

- La edad en años.
- El sexo

b) Variables premórbidas:

- El nivel educativo se determinó a partir del número de años durante los que el sujeto había estado escolarizado.
- El ajuste premórbido se examinó mediante la Escala de adaptación premórbida en esquizofrenia de Phillips, definida en cuatro categorías: familiar, laboral, social y nivel de escolarización.

c) Historia familiar de trastornos psicóticos:

Se evaluó mediante la adaptación española (Leal et al, 1988) de la entrevista semiestructurada FH-RDC (Endicott et al, 1978). En la mayoría de los casos se entrevistó a las madres de los pacientes y, cuando ello no fue posible, a otro familiar de primer grado.

d) Variables evolutivas:

- Edad de inicio de la enfermedad: se consideró la edad en años, de aparición de la primera crisis, psicótica o afectiva.
- Número de hospitalizaciones: se contabilizaron todas las estancias en Unidades de agudos de Psiquiatría.
- Duración de la enfermedad: años transcurridos desde la edad de inicio hasta la edad actual.

e) Tratamiento farmacológico:

Se recogieron los fármacos y las dosis que estaban tomando los pacientes en el momento de realización de las pruebas.

- Antipsicóticos: Se recogió la dosis media diaria de los distintos antipsicóticos, convertida en equivalentes de clorpromazina, expresado en miligramos (EMC; Marangell et al, 1999)
- Benzodiacepinas: Las dosis de las distintas benzodiacepinas, se convirtieron en equivalentes de diazepam expresados en miligramos (Cózar & Macias, 2001)
- Litio: Se recogió si el paciente tomaba litio o no.
- Correctores antiparkinsonianos: Se recogió si el paciente tomaba biperideno y la dosis recibida.

f) Número de cigarrillos / día

Se recogió en los pacientes y en los sujetos control, el hábito del tabaco, cuantificado como el número de cigarrillos que consume al día cada sujeto.

3.7 ANALISIS ESTADISTICO

Para realizar el análisis estadístico de los datos, se utilizó el programa de software SPSS, versión 12.0 para Windows 98. En todos los casos se aceptó como significativa una $P \leq 0.05$, excepto en el análisis de correlación de Pearson, donde asumimos como nivel de significación estadística $P \leq 0.01$, para controlar el efecto de comparaciones múltiples, dado el elevado número de variables a comparar.

En primer lugar se realizó un análisis descriptivo de la muestra, estimando porcentajes en las variables cualitativas y la media y la desviación típica para las variables cuantitativas.

En los análisis univariantes se emplearon las pruebas t de Student, análisis de la varianza (ANOVA) y el test de correlación de Pearson. Para la comparación de proporciones, la prueba chi-cuadrado (χ^2) de Pearson y para los análisis no paramétricos se emplearon la prueba U de Mann-Whitney.

Las medias en las variables continuas se contrastaron con la prueba *t* de Student para muestras independientes.

Para explorar las diferencias sociodemográficas y cognitivas entre los tres grupos se emplearon ANOVAs.

Se llevó a cabo un análisis de correlaciones bivariadas, utilizando el coeficiente de correlación de Pearson, entre las variables de inmunidad, con el resto de variables para cada grupo de estudio.

Posteriormente dividimos cada grupo de pacientes según una nueva variable, denominada autoinmunidad, dando lugar a dos grupos de estudio, que comparamos entre sí utilizando la prueba de U de Mann-Whitney.

Los análisis multivariantes consistieron en análisis de la covarianza, regresiones lineales y regresiones logísticas.

Para analizar la contribución de ciertas variables, como la edad y sexo de los sujetos, el diagnóstico, el consumo de tabaco, los años de escolarización y la medicación antipsicótica, en los niveles de citocinas, llevamos a cabo un análisis de covarianza.

Se realizaron una serie de análisis de regresión lineal por pasos sucesivos para evaluar la contribución de los niveles de citocinas, en ciertas variables neurocognitivas de los pacientes.

Se llevó a cabo un análisis de regresión logística binaria por pasos hacia delante (método wald) con la finalidad de pronosticar la pertenencia al grupo de autoinmunidad positiva.

IV RESULTADOS

En primer lugar, se describe la muestra de estudio y posteriormente, se aborda el análisis estadístico de los datos.

4.1 DESCRIPCION DE LA MUESTRA

La muestra está constituida por 87 sujetos, de los cuales son 31 pacientes esquizofrénicos, 26 pacientes bipolares y 30 sujetos control.

4.1.1 VARIABLES SOCIODEMOGRAFICAS

Existen diferencias significativas en cuanto a las medias de edad de los grupos estudiados. Los pacientes bipolares presentan una edad media superior de forma significativa frente a los otros dos grupos de estudio, sin que existan diferencias entre pacientes esquizofrénicos y controles, comparados entre sí (ver tabla 6).

Los años de escolarización son significativamente superiores en el grupo control, frente a los otros dos grupos, esquizofrénicos y bipolares.

El número de cigarrillos al día consumido por cada grupo es significativamente superior en los pacientes esquizofrénicos, frente a bipolares y controles. Las diferencias se deben a que los pacientes esquizofrénicos fuman más que los controles.

En cuanto al sexo, se observa una ligera menor proporción de varones en el grupo de esquizofrénicos, sin que existan diferencias significativas en la distribución por sexo (χ^2 de Pearson = 0.18; gl = 2; P = 0.9) (ver tabla 7)

Los pacientes esquizofrénicos tienen una historia familiar de psicosis superior a los pacientes bipolares, sin significación estadística (χ^2 de Pearson = 2.081, gl = 2, P = 0.3).

Tabla 6. Edad, años de escolarización y consumo de tabaco entre los grupos de estudio.

	Esquizofrenia (n = 31) X \pm DT	Bipolar (n = 26) X \pm DT	Controles (n = 30) X \pm DT	F(a)	P(a)	P(b)
Edad (años)	33.7 \pm 12.5	40.8 \pm 10.9	31.5 \pm 5.1	6.51	0.001	C<B** E<B*
Años de escolarización	9.4 + 3.6	9.5 + 4.4	15.0 + 0.0	29.41	0.001	E,B<C**
N ° de cigarrillos día	18.7 + 15.6	11.2 + 11.6	4.3 + 7.4	10.63	0.001	C<E**

(a)=ANOVA; (b)= pruebas post-hoc. B: Bipolar; C: Controles; E: Esquizofrenia; *P<0.05; **P<0.01.

Tabla 7. Distribución por sexo e historia familiar.

	Esquizofrenia	Bipolar	Controles	c²	gl	P
Sexo						
H (n)	14	13	15	0.18	2	NS
M (n)	17	13	15			
Historia familiar	8	4	0	2.08	2	NS

c² de Pearson; NS: no significativo (P>0.05)

4.1.2 VARIABLES EVOLUTIVAS

Los pacientes esquizofrénicos presentan de forma significativa una peor adaptación premórbida, en comparación con los pacientes bipolares.

La edad de la primera crisis es similar para ambos grupos.

El número de hospitalizaciones es ligeramente inferior para el grupo de pacientes esquizofrénicos, sin significación estadística.

Como ya hemos visto, los pacientes bipolares son de mayor edad, y por tanto con una duración de la enfermedad superior a los pacientes esquizofrénicos, de forma estadísticamente significativa.

En el cuestionario SCAN, de forma esperada y estadísticamente significativa, el grupo de pacientes con esquizofrenia puntuó de forma superior en el apartado de psicosis, mientras que el grupo bipolar, puntuó de forma superior en la escala de manía. La puntuación en el apartado de clínica negativa y autista, también fue superior para los pacientes esquizofrénicos (ver tabla 8).

Tabla 8. Variables evolutivas según diagnóstico.

	Esquizofrenia (n = 31) X \pm DT	Bipolares (n = 26) X \pm DT	F	P
Adaptación premórbida	17.9 \pm 6.1	8.6 \pm 6.1	5.73	0.001
Edad primera crisis	26.6 \pm 11.3	26.6 \pm 9.8	-0.01	NS
Nº de hospitalizaciones	1.4 \pm 1.3	2.1 \pm 1.7	-1.70	NS
Duración de la enfermedad	7.3 \pm 6.2	13.9 \pm 9.6	-3.00	0.001

SCAN	(n = 24)	(n = 20)		
Mania	8.0 ± 12.4	23.4 ± 6.0	-5.05	0.001
Psicosis	30.7 ± 19.7	7.2 ± 8.4	5.26	0.001
Negativa	0.7 ± 0.8	0.0 ± 0.2	3.54	0.001
Autista	0.2 ± 0.4	0.0 ± 0.0	2.46	0.02
Total	48.4 ± 25.5	61.5 ± 20.6	-1.85	NS

T-test ($X \pm DT$); NS: no significativo ($P > 0.05$)

SCAN: Cuestionario SCAN para la recogida de la historia de síntomas psicóticos y afectivos presentes a lo largo de la enfermedad.

4.1.3 VARIABLES FARMACOLÓGICAS

Todos los pacientes con esquizofrenia, llevan tratamiento con antipsicóticos, dosis media diaria = 801.1 mg de clorpromacina; 9 pacientes toman benzodiacepinas (28%) y 13 pacientes esquizofrénicos llevan pautado biperideno (41%).

En cuanto a los pacientes bipolares, 18 pacientes llevan pautado tratamiento con antipsicóticos (72%), dosis media diaria = 342.4 mg de clorpromacina. Quince de los 25 pacientes bipolares (60%) llevan tratamiento con litio como estabilizador; 13 pacientes bipolares toman benzodiacepinas (52%) y sólo 3 de ellos (12%) precisan de biperideno.

En resumen, los pacientes esquizofrénicos están tratados con antipsicóticos, en mayor proporción y con una mayor dosis diaria de forma significativa frente a los pacientes bipolares. Por su parte, los pacientes bipolares reciben tratamiento con litio y una mayor proporción reciben tratamiento con benzodiacepinas, utilizando dosis superiores de benzodiacepinas, sin significación estadística. En cuanto al biperideno, está prescrito en un mayor número de pacientes esquizofrénicos, a una dosis ligeramente superior, sin significación estadística (ver tabla 9).

Tabla 9. Variables farmacológicas según diagnóstico.

	Esquizofrenia (n = 31) X ± DT	Bipolares (n = 26) X ± DT	F	P
¹ Antipsicóticos	801.1 ± 390.5	342.4 ± 337.4	4.23	0.001
Si (n / %)	31 / 100	18 / 72		
² Benzodiacepinas	5.1 ± 10.0	11.0 ± 16.2	-1.59	NS
Si (n / %)	9 / 28	13 / 52		
Biperideno	1.4 ± 1.8	0.5 ± 1.6	1.83	NS
Si (n / %)	13 / 41	3 / 12		
Litio (n / %)	0/0	15 / 60	NA	

T-test (X ± DT); NS: no significativo (P>0.05); NA: no analizada.

Los valores en la línea superior de cada casilla expresan los miligramos del fármaco (X ± ds) para aquellos pacientes que lo toman; en la línea inferior de cada casilla aparecen el número y porcentaje de pacientes que toman dicho fármaco. (1) Dosis media diaria de antipsicóticos transformada en equivalentes de clorpromacina en miligramos. (2) Dosis media diaria de benzodiacepinas (BZD) transformada en equivalentes de diazepam en miligramos.

4.1.4 VARIABLES PSICOPATOLÓGICAS

Los pacientes esquizofrénicos obtienen valores más altos, estadísticamente significativos, en la puntuación general de la PANSS, y en las subescalas de síntomas positivos y de síntomas negativos de la PANSS frente a los pacientes bipolares.

En todas las dimensiones clínicas derivadas de la PANSS, el grupo esquizofrenia puntuó de forma superior y estadísticamente significativa, frente al grupo de bipolares.

Las puntuaciones obtenidas confirman que los pacientes no se encontraban en fase aguda, pues se encuentran comprendidas en los rangos bajo a muy bajo.

(La evaluación psicopatológica se recoge en la tabla 10).

Tabla 10. Variables psicopatológicas según diagnóstico.

	Esquizofrénicos (n = 31) X ± DT	Bipolares (n = 26) X ± DT	F	P
PANSS				
Positiva	13.8 ± 6.4	8.7 ± 2.6	3.94	0.001
Negativa	16.1 ± 7.6	9.0 ± 3.2	4.65	0.001
General	26.0 ± 7.8	19.1 ± 4.5	4.07	0.001
Total	55.9 ± 16.7	36.8 ± 8.9	5.40	0.001
DIMENSIONES				
Positiva	2.3 ± 1.2	1.2 ± 0.4	4.66	0.001
Negativa	2.2 ± 1.1	1.2 ± 0.5	4.11	0.001
Cognitiva	2.3 ± 0.9	1.6 ± 0.7	3.57	0.001
Excitación	1.5 ± 0.8	1.2 ± 0.4	2.14	0.03
Afectiva	1.5 ± 0.6	1.2 ± 0.4	2.27	0.02

T-test (X ± DT);

PANSS: escala de los síndromes positivo y negativo.

4.1.5 VARIABLES NEUROCOGNITIVAS

Las pruebas neurocognitivas se realizaron únicamente en los grupos de pacientes, esquizofrénicos y bipolares. Para los datos neurocognitivos del grupo control recurrimos a tablas normalizadas (ver tabla 11).

Los pacientes esquizofrénicos rinden peor que los pacientes bipolares en las pruebas de Wisconsin (categorías, perseverancias y errores), fluidez verbal (espontánea y categorías), memoria verbal inmediata y diferida, Trail making (A y B) y Stroop (láminas 1 y 2). En cambio, su rendimiento es mejor en las pruebas correspondientes al Digit span y en las láminas 3 y 4 del Stroop. En la prueba Digit symbol, no hay diferencias entre ambos grupos.

Tabla 11. Variables neurocognitivas según diagnóstico.

	Controles (n=30) $\bar{X} \pm DT$	Esquizofrenia (n = 31) $\bar{X} \pm DT$	Bipolares (n = 26) $\bar{X} \pm DT$	F(a)	P(a)	P(b)
WCST						
Categorías	5.8 ± 1.0	2.9 ± 2.1	3.7 ± 2.0	24.30	0.001	E,B<C**
Errores	10.3 ± 13.3	36.3 ± 30.0	30.3 ± 27.1	10.29	0.001	E<C**, B<C*
Perseverancias	8.8 ± 4.9	29.4 ± 22.0	25.6 ± 17.2	13.87	0.001	E,B<C**
FAS	50.9 ± 14.8	27.3 ± 12.0	31.6 ± 13.9	43.39	0.001	E,B<C**
FV Categorías	63.9 ± 12.6	40.1 ± 10.7	44.5 ± 12.2	56.51	0.001	E,B<C**
Memoria verbal						
Inmediata	12.2 ± 3.1	3.2 ± 1.8	4.3 ± 1.6	377.58	0.001	E,B<C** E<B*
Diferida	16.1 ± 3.4	0.7 ± 1.1	1.1 ± 1.1	2676.61	0.001	E,B<C**

Digit span	11.4 ± 1.1	9.3 ± 3.2	8.4 ± 2.5	12.20	0.001	E<C*, B<C**
Trail making						
Parte A	39.4 ± 14.9	63.4 ± 33.8	59.9 ± 31.9	7.06	0.001	C<E,B*
Parte B	92.3 ± 54.7	176.5 ± 102.8	169.1 ± 90.9	10.36	0.001	C<E,B**
Stroop						
Lámina 1	17.8 ± 3.3	24.6 ± 10.0	21.9 ± 5.7	7.87	0.001	C<E**
Lámina 2	18.7 ± 3.7	30.6 ± 13.5	24.7 ± 7.0	13.52	0.001	C<E**, C<B*
Lámina 3	24.1 ± 4.5	36.5 ± 13.6	37.9 ± 14.6	12.91	0.001	C<E,B**
Lámina 4	48.7 ± 10.1	79.1 ± 34.8	81.6 ± 35.7	12.08	0.001	C<E,B**
Digit Symbol	69.8 ± 16.1	45.2 ± 16.1	45.8 ± 18.8	29.44	0.001	E,B<C**

(a) = ANOVA; (b) = pruebas post-hoc. B: Bipolar; C: Controles sanos; E: Esquizofrenia; *P<0.05; **P<0.001.

WCST: Wisconsin Card Sorting Test

En resumen, tenemos una muestra de pacientes esquizofrénicos, bipolares y controles, comparable en cuanto su distribución por sexo. Los pacientes esquizofrénicos se caracterizan por una peor adaptación premórbida, mayores dosis de antipsicótico, mayores puntuaciones en la PANSS y mayor número de cigarrillos día. A nivel cognitivo su rendimiento es peor en la mayoría de las tareas neurocognitivas. Por su parte, los pacientes bipolares son de mayor edad, con una mayor duración de la enfermedad y reciben tratamiento con litio. Su rendimiento cognitivo global es mejor frente al grupo de pacientes esquizofrénicos.

4.2 EXPRESION DE IL-2 E IL-6 EN SOBRENADANTES DE CULTIVOS DE CÉLULAS MONONUCLEARES EN PACIENTES ESQUIZOFRÉNICOS Y BIPOLARES

El análisis comparativo entre pacientes esquizofrénicos, pacientes bipolares y sujetos control, no reveló diferencias significativas en los niveles de citocinas, IL-2 e IL-6, en los sobrenadantes de cultivo de células mononucleares (ver tabla 12).

Tabla 12. Diferencias de medias de IL-2 e IL-6 entre pacientes y controles.

	Esquizofrenia X ± DT	Bipolares X ± DT	Controles X ± DT	F	P
IL-2	(n = 29) 75.3 ± 45.7	(n = 26) 88.2 ± 32.7	(n = 29) 89.7 ± 34.4	1.22	NS
IL-6	(n = 23) 2294.8 ± 542.2	(n = 20) 2478.5 ± 213.7	(n = 23) 2441.5 ± 149.9	1.67	NS

ANOVA; NS: no significativo (P>0.05)

4.2.1 ESTUDIO DE CORRELACIONES ENTRE LOS NIVELES DE CITOCINAS Y VARIABLES EVOLUTIVAS, CLÍNICAS, FARMACOLÓGICAS Y NEUROPSICOLÓGICAS.

Se llevó a cabo un análisis de correlaciones bivariadas, utilizando el coeficiente de correlación de Pearson, entre las variables de inmunidad, con el resto de variables: evolutivas, clínicas, farmacológicas y neuropsicológicas, para cada grupo de estudio. Asumimos $P \leq 0.01$ como nivel de significación estadística, para controlar el efecto de comparaciones múltiples, dado el elevado número de variables a comparar.

4.2.1.1 Sujetos control:

Interleucina-2 correlaciona con la variable PCR ($r = -0.631$, $P = 0.001$) y número de cigarrillos/día ($r = -0.511$, $P = 0.001$) (ver tabla 13, para facilitar la lectura de la tabla se presentan sólo aquellas correlaciones donde $P \leq 0.01$).

El resto de variables inmunes no presentan relación estadísticamente significativa en el análisis de correlación de Pearson, para el grupo control.

Tabla 13. Correlaciones entre las variables de inmunidad y resto de variables en los sujetos control.

	IL-2	IL-6
PCR	- 0.631 *	
Nº cigarrillos día	- 0.511*	

(*) $P \leq 0.01$

4.2.1.2 Pacientes esquizofrénicos:

Interleucina-2 correlaciona con IL-6 ($r = 0.570$, $P = 0.001$).

Interleucina-6 correlaciona con las variables neurocognitivas: Trail making B ($r = -0.604$, $P = 0.001$) y Stroop 3 ($r = -0.537$, $P = 0.01$) y con la escala SCAN para la manía ($r = -0.719$, $P = 0.001$) (ver tabla 14).

Tabla 14. Correlaciones entre las variables de inmunidad y resto de variables en los pacientes esquizofrénicos.

	IL-2	IL-6
IL-6	0.570*	
Trail making B		-0.604*
Stroop 3		-0.537*
SCAN manía		-0.719*

(*) p<0.01

4.2.1.3 Pacientes bipolares:

Interleucina-2 correlaciona con la puntuación total del SCAN ($r = -0.541$, $P = 0.01$)

Interleucina-6 no correlaciona significativamente con ninguna variable (ver tabla 15).

Tabla 15. Correlaciones entre las variables de inmunidad y resto de variables en los pacientes bipolares

	IL-2	IL-6
SCAN total	-0.541*	

(*) p<0.01

4.2.2 ANÁLISIS COMPARATIVO DE LOS NIVELES DE CITOCINAS INCLUYENDO LA EDAD, SEXO, DIAGNÓSTICO, AÑOS DE ESCOLARIZACIÓN Y CONSUMO DE TABACO COMO COVARIABLES.

El siguiente paso fue analizar cómo influyen ciertas variables en los niveles de citocinas. Las variables que hemos considerado de interés por su posible efecto en las alteraciones inmunitarias son la edad y sexo de los sujetos, el diagnóstico, el consumo de tabaco y también hemos introducido los años de escolarización como variable a estudio. La variable medicación antipsicótica la hemos introducido al comparar los grupos de pacientes entre sí. Hemos llevado a cabo un análisis de varianza multivariante, utilizando a ambas citocinas como variables dependientes y posteriormente un análisis de varianza univariante, utilizando cada citocina aislada como variable dependiente, para valorar si el posible efecto de las variables a estudio es específico o inespecífico para cada citocina de estudio.

4.2.2.1 *Análisis de varianza multivariante.*

Al comparar pacientes esquizofrénicos y controles, aparecen diferencias significativas en la interacción entre la edad e IL-6 ($F = 5.25$, $gl = 1$, $P = 0.02$) y la interacción diagnóstico-sexo con IL-2 ($F = 5.65$, $gl = 1$, $P = 0.02$) (ver tabla 16).

No aparecen diferencias significativas al comparar los otros grupos entre sí, controles y pacientes bipolares, ni pacientes bipolares y pacientes esquizofrénicos.

Tabla 16. Diferencias en los niveles de citocinas entre pacientes esquizofrénicos y controles. Modelo lineal general.

		Media cuadrática	F	P
Edad	IL-2	1055.95	0.58	NS
	IL-6	756169.50	5.25	0.02
Tabaco	IL-2	2746.68	1.52	NS
	IL-6	89966.48	0.62	NS
Años de escolarización	IL-2	69.44	0.03	NS
	IL-6	11893.54	0.08	NS
Diagnóstico	IL-2	48.14	0.02	NS
	IL-6	5553.03	0.03	NS
Sexo	IL-2	2484.82	1.38	NS
	IL-6	145806.63	1.01	NS
Diagnóstico- Sexo	IL-2	10179.69	5.65	0.02
	IL-6	172865.52	1.20	NS

NS: no significativo ($P > 0.05$)

4.2.2.2. *Análisis de varianza univariante.*

A) Interleucina-2 como variable dependiente:

El análisis de la edad, sexo, consumo de tabaco, diagnóstico y años de escolarización, sobre los niveles de IL-2 muestran que es significativa la interacción entre diagnóstico-sexo ($F = 5.00$, $gl = 1$, $P = 0.03$) al comparar pacientes esquizofrénicos y controles (ver tabla 17).

Tabla 17. Modelo lineal general para IL-2 entre pacientes esquizofrénicos y controles.

	gl	Media cuadrática	F	P
Edad	1	511.97	0.32	NS
Tabaco	1	4010.24	2.52	NS
Años de escolarización	1	239.72	0.15	NS
Diagnóstico	1	491.09	0.30	NS
Sexo	1	3271.83	2.05	NS
Diagnóstico-Sexo	1	7969.06	5.00	0.03

NS: no significativo ($P > 0.05$)

Al comparar controles y pacientes bipolares, aparecen diferencias significativas en el número de cigarrillos día ($F = 4.76$, $gl = 1$, $P = 0.03$) (ver tabla 18).

Tabla 18. Modelo lineal general para IL-2 entre pacientes bipolares y controles.

	gl	Media cuadrática	F	P
Edad	1	272.67	0.27	NS
Tabaco	1	4767.71	4.76	0.03
Años de escolarización	1	2.17	0.00	NS
Diagnóstico	1	1044.18	1.04	NS
Sexo	1	37.00	0.04	NS
Diagnóstico-Sexo	1	1572.55	1.57	NS

NS: no significativo ($P > 0.05$)

Entre pacientes bipolares y pacientes esquizofrénicos no aparecen diferencias significativas. En este caso al comparar ambos grupos de pacientes hemos introducido una variable nueva correspondiente a la medicación antipsicótica.

B) Interleucina-6 como variable dependiente:

Con respecto a IL-6 hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas al comparar los pacientes esquizofrénicos frente a los controles en la variable edad ($F = 5.255$, $gl = 1$, $P = 0.02$) (ver tabla 19).

Tabla 19. Modelo lineal general para IL-6 entre pacientes esquizofrénicos y controles.

	gl	Media cuadrática	F	P
Edad	1	756169.50	5.25	0.02
Tabaco	1	89966.48	0.62	NS
Años de escolarización	1	11893.54	0.08	NS
Diagnóstico	1	5553.03	0.03	NS
Sexo	1	145806.63	1.01	NS
Diagnóstico-Sexo	1	172865.52	1.20	NS

NS: no significativo ($P > 0.05$)

En el análisis de varianza univariante, resulta interesante la interacción diagnóstico-sexo. En concreto observamos que cuando se trata de mujeres con diagnóstico de esquizofrenia, los niveles medios de citocinas están disminuidos y de forma más acusada para los niveles de IL-2, en comparación a los varones u otros diagnósticos, sujetos sanos o

pacientes bipolares. En la tabla 20 y 21 quedan reflejadas las medias de la concentración de citocinas, IL-2 e IL-6 respectivamente, según su distribución por sexo y diagnóstico.

Tabla 20. Diferencias de media de IL-2 según diagnóstico.

DIAGNOSTICO	SEXO	N	X \pm DT
CONTROLES	V	15	86.07 \pm 43.34
	M	14	93.64 \pm 22.20
ESQUIZOFRENIA	V	11	96.81 \pm 36.31
	M	16	64.56 \pm 49.18
BIPOLARES	V	12	92.17 \pm 26.47
	M	13	90.85 \pm 31.64

V: varón. M: mujer

Tabla 21. Diferencias de media de IL-6 según diagnóstico.

DIAGNOSTICO	SEXO	N	X \pm DT
CONTROLES	V	13	2438.61 \pm 133.80
	M	10	2445.20 \pm 176.27
ESQUIZOFRENIA	V	10	2469.20 \pm 199.10
	M	11	2135.36 \pm 738.66
BIPOLARES	V	10	2471.90 \pm 238.29
	M	9	2478.55 \pm 209.68

V: varón. M: mujer

4.2.3 VARIABLES CON CAPACIDAD DE PREDICCIÓN DEL ESTADO COGNITIVO DE LOS PACIENTES.

Se realizaron una serie de análisis de regresión lineal por pasos sucesivos para evaluar la contribución de ciertas variables, en las que incluimos los niveles de citocinas, en el estado neurocognitivo de los pacientes.

Nos apoyamos en el análisis correlacional para elegir las variables a estudio, de forma que únicamente se analizaron aquellas variables que hubieran sido significativas en las correlaciones. Concretamente el Trail making B, Stroop 3 y SCAN de manía que se correlacionaban con los niveles de IL-6 en los pacientes esquizofrénicos fueron utilizadas como variables dependientes en estos pacientes, y la puntuación total del SCAN que se correlacionaba con los niveles de IL-2 en los pacientes bipolares, fueron las variables dependientes para el grupo de pacientes bipolares. Las variables independientes fueron la edad, años de escolarización, duración de la enfermedad, número de cigarrillos día y niveles de citocina correspondiente.

4.2.3.1 Pacientes esquizofrénicos:

En el caso del Trail making B, los años de escolarización y los niveles de IL-6 predicen, respectivamente, un 45% y un 59% de la varianza.

En el Stroop 3, la variable correspondiente a los niveles de IL-6 explica el 28% de la varianza.

Con respecto a la puntuación SCAN de manía, los niveles de IL-6 predicen el comportamiento de la varianza, concretamente el 51% (ver tabla 22).

Tabla 22. Esquizofrenia: Modelos de regresión lineal.

Variable Dependiente	F	R	Variables Predictoras	B	P
Trail making B	13.39	0.593	Años de escolarización	-0.556	0.004
			IL-6	-0.421	0.02
Stroop 3	8.09	0.283	IL-6	-0.568	0.01
SCAN manía	20.90	0.512	IL-6	-0.733	0.0001

Valores de F y R para el modelo con mayor número de variables predictoras.

4.2.3.2 Pacientes bipolares:

En el caso de los pacientes bipolares se estudió como variable dependiente la puntuación total del SCAN y como variables independientes, las mismas estudiadas en los pacientes esquizofrénicos.

Ninguna variable fue capaz de predecir el comportamiento de la varianza.

4.3 AUTOANTICUERPOS

4.3.1 ANÁLISIS COMPARATIVO ENTRE PACIENTES ESQUIZOFRÉNICOS, BIPOLARES Y CONTROLES.

No observamos diferencias estadísticamente significativas al comparar la presencia de autoanticuerpos entre los pacientes esquizofrénicos, pacientes bipolares y sujetos control, en ninguno de los autoanticuerpos estudiados, excepto en la fracción Ig M del Ac anti B₂ glicoproteína (χ^2 de Pearson = 6.549, gl = 2, P = 0.03) que aparece con mayor frecuencia en los pacientes esquizofrénicos. Con respecto a los anticuerpos antitiroideos, observamos un aumento de sus niveles en pacientes bipolares, frente a pacientes esquizofrénicos y controles, sin alcanzar significación estadística (ver tabla 23 y 24).

Tabla 23. Relación de autoanticuerpos positivos.

	Esquizofrenia (n = 25)	Bipolares (n = 20)	Controles (n = 24)	P
Ac antimieloperoxidasa	1	0	1	NS
Ac antielastasa	0	0	0	NS
Ac anticatapsina	1	2	0	NS
Ac antilisozima	0	1	2	NS
Ac antilactoferrina	0	1	1	NS
Ac antiproteinasa 3	1	1	2	NS
Ac anti BPI	4	1	1	NS
Ac anti SM	0	0	0	NS
Ac anti RNP	0	0	0	NS
Ac antihistonas	0	1	0	NS
Ac anti B₂ glicoproteína				
Ig A	2	0	1	NS
Ig M	5	0	1	0.03
Ig G	0	0	0	NS
Ac anticardiolipina				
Ig A	2	0	1	NS
Ig M	1	1	1	NS
Ig G	0	0	1	NS

Ac antifosfatidín serina				
Ig M	0	1	2	NS
Ig G	0	1	2	NS
ANA	1	3	1	NS

χ^2 de Pearson. NS: no significativo (P>0.05)

Tabla 24. Estudio de los anticuerpos antitiroideos.

	Esquizofrenia X \pm DT (n = 24)	Bipolares X \pm DT (n = 20)	Controles X \pm DT (n = 24)	F	P
Ac tiroglob	45.0 \pm 93.2	157.1 \pm 632.7	54.0 \pm 156.0	0.63	NS
Ac microsom	15.7 \pm 44.0	27.7 \pm 108.6	13.3 \pm 43.2	0.26	NS

ANOVA; NS: no significativo (P>0.05). Ac tiroglob: Ac tiroglobulina. Ac microsom: Ac microsomiales

4.3.2 ANÁLISIS COMPARATIVO ENTRE PACIENTES CON AUTOINMUNIDAD POSITIVA VS AUTOINMUNIDAD NEGATIVA

El siguiente paso fue agrupar a los sujetos en subgrupos, según una nueva variable categórica, denominada autoinmunidad. Se considera a un sujeto positivo para la autoinmunidad, si presenta al menos dos autoanticuerpos, correspondiente a nuestra batería de estudio. Nos decidimos por exigir la presencia de un mínimo de dos autoanticuerpos, por la elevada frecuencia con que aparece un autoanticuerpo, tanto en el grupo de pacientes, como en el grupo control. Disponemos de datos de la autoinmunidad de 69 sujetos, de los cuales son 44 pacientes y 25 controles, de los cuales 22 y 11, respectivamente presentan al menos un autoanticuerpo. Cuando exigimos un mínimo de dos autoanticuerpos, la frecuencia se reduce a 11 pacientes y 7 sujetos control con la autoinmunidad positiva.

Si comparamos los grupos en función de la autoinmunidad, no observamos diferencias estadísticamente significativas, ni tomando a toda la muestra en su totalidad (χ^2 de Pearson = 0.615; gl = 2; P = 0.7), ni comparando entre sí a los grupos según diagnóstico: Esquizofrénicos vs bipolares (χ^2 de Pearson = 0.602; gl = 1; P = 0.4); Esquizofrénicos vs controles (χ^2 de Pearson = 0.054; gl = 1; P = 0.8); Bipolares vs controles (χ^2 de Pearson = 0.301; gl = 1; P = 0.5).

Siguiendo en esta línea de trabajo, dividimos cada grupo de pacientes según esta nueva variable, dando lugar a dos grupos de estudio, que hemos comparado entre sí: pacientes esquizofrénicos con autoinmunidad positiva (n = 7) vs negativa (n = 15) y pacientes bipolares con autoinmunidad positiva (n = 4) vs negativa (n = 15). La relación de pacientes, según diagnóstico y el tipo concreto de autoanticuerpo, queda reflejada en la tabla 25.

Tabla 25. Relación de sujetos con más de 2 autoanticuerpos.

DIAGNOSTICO	AUTOANTICUERPOS
ESQUIZOFRENIA	
1	B ₂ glicoproteína IG M, cardiolipina IG A
2	Tiroglobulina, microsomial
3	ANA, catepsina
4	Tiroglobulina, microsomial
5	BPI, B ₂ glicoproteína IGM.
6	BPI, B ₂ glicoproteína Ig M, cardiolipina Ig A e Ig M.
7	Tiroglobulina, microsomial, BPI.
BIPOLARES	
1	Proteinasa 3, BPI
2	Catepsina, histonas
3	Fosfatidín serina Ig M e Ig G
4	Microsomial, tiroglobulina, lisozima, lactoferrina, cardiolipina IgM

El grupo de pacientes esquizofrénicos con autoinmunidad positiva se caracteriza por ser de mayor edad, presentar una edad de inicio de la enfermedad más precoz, mayor duración de la enfermedad y tener un peor ajuste premórbido, que los pacientes esquizofrénicos con la autoinmunidad negativa. Los años de escolarización y el número de hospitalizaciones son similares en ambos grupos. A nivel clínico presentan una mayor puntuación en la PANSS negativa y en todas las subescalas del cuestionario SCAN. Reciben más dosis de medicación antipsicótica y fuman más cigarrillos al día. Los niveles de las citocinas, IL-2 e IL-6 se encuentran disminuidos, mientras que la proliferación celular está aumentada. En cuanto a las pruebas neuropsicológicas, los pacientes esquizofrénicos con autoinmunidad positiva rinden peor en fluidez verbal, Trail making A y B, Wisconsin, categorías y errores, y Stroop, láminas 1 y 3; en el resto de pruebas neuropsicológicas obtienen similares puntuaciones que los pacientes con autoinmunidad negativa.

De estas diferencias encontradas al comparar ambos grupos, observamos que la duración de la enfermedad y el Trail making B alcanzan valor estadísticamente significativo (Prueba de U de Mann-Whitney; $P \leq 0.05$); y la edad de la primera crisis y el WCST, categorías y errores, tienden a la significación estadística (ver Tabla 26).

Por su parte, el grupo de pacientes bipolares con la variable autoinmunidad positiva frente a los pacientes bipolares con la autoinmunidad negativa son de menor edad en la actualidad y presentan su primera crisis a una edad más joven, con una peor adaptación premórbida y una mayor duración de la enfermedad en el momento del estudio. No hay diferencias entre los años de escolarización, el número de hospitalizaciones y el número de cigarrillos al día. A nivel clínico no presentan diferencias en la escala PANSS, ni en los dominios derivados de ésta; sin embargo en el cuestionario SCAN, obtienen una mayor puntuación total. El grupo de pacientes con autoinmunidad positiva recibe menos dosis de medicación antipsicótica y dosis superiores de benzodiacepinas y biperideno. El rendimiento en las pruebas neuropsicológicas es peor en las pruebas correspondientes a la fluidez verbal, el Stroop, láminas 3 y 4, categorías y errores del WCST y en el Digit symbol; similar en las tareas del Stroop, láminas 1 y 2, memoria inmediata y diferida y

Digit span; y presentan mejor rendimiento en las perseverancias del WCST y en el Trail making B, frente a los bipolares con autoinmunidad negativa.

La dosis de medicación de biperideno alcanza valor estadísticamente significativo (Prueba de U de Mann-Whitney; $P \leq 0.05$) al comparar ambos grupos y la edad de la primera crisis tiende a la significación (ver Tabla 27).

Tabla 26. Comparación de variables evolutivas, clínicas, neurocognitivas e inmunitarias entre pacientes esquizofrénicos con autoinmunidad positiva vs negativa.

	Esquizofrénicos Autoinmunidad – (n = 15) X ± DT	Esquizofrénicos Autoinmunidad + (n = 7) X ± DT	Z	P
<i>Evolutivas</i>				
Edad	33.53 ± 13.85	31.29 ± 12.27	-0.071	*
Edad 1ª crisis	28.00 ± 12.76	21.33 ± 11.23	-1.837	0.06
Duración enf.	5.53 ± 4.73	10.50 ± 6.38	-2.075	0.03
A. premórbida	17.47 ± 5.45	19.57 ± 6.16	-1.097	*
A. escolarización	9.07 ± 3.99	8.14 ± 2.79	-0.612	*
Nº hospitalizaciones	1.64 ± 1.29	1.00 ± 1.00	-0.778	*
Nº cigarrillos día	17.86 ± 15.41	23.29 ± 17.81	-0.719	*
<i>Clínicas</i>				
PANSS Pos	15.21 ± 6.39	12.14 ± 7.49	-1.207	*
PANSS Neg	12.43 ± 4.26	15.57 ± 5.85	-1.204	*
PANSS Gen	23.93 ± 7.44	22.00 ± 3.92	-0.037	*
PANSS Total	51.57 ± 13.64	49.71 ± 14.07	-0.451	*
Dimensión positiva	2.55 ± 1.00	1.96 ± 1.50	-1.326	*
Dimensión negativa	1.65 ± 0.75	1.98 ± 0.83	-0.723	*
Dimensión cognitiva	2.26 ± 0.94	2.43 ± 0.53	-0.417	*
Dimensión excitatoria	1.50 ± 0.89	1.32 ± 0.47	-0.319	*
Dimensión afectiva	1.40 ± 0.64	1.24 ± 0.32	-0.171	*
SCAN manía	7.27 ± 9.29	12.50 ± 20.62	0.000	*
SCAN psicosis	29.47 ± 14.07	40.83 ± 30.08	-0.857	*
SCAN negativo	0.67 ± 0.82	0.83 ± 0.98	-0.342	*
SCAN autista	0.33 ± 0.49	0.00 ± 0.00	-1.581	*
SCAN total	47.33 ± 22.18	63.67 ± 28.48	-1.207	*
<i>Farmacológicas</i>				
Mg clorpromacina	734.40 ± 417.46	1068.14 ± 414.03	-1.445	*
Mg diacepam	5.37 ± 8.75	2.63 ± 6.95	-0.943	*
Mg biperideno	1.64 ± 1.97	0.66 ± 1.55	-0.909	*

<i>Neurocognitivas</i>				
FAS	29.64 \pm 10.99	21.14 \pm 6.04	-1.607	*
Digit span	10.21 \pm 2.72	10.14 \pm 3.58	0.000	*
Trail making A	60.53 \pm 31.57	66.71 \pm 46.93	-0.282	*
Trail making B	130.31 \pm 62.57	257.71 \pm 161.35	-2.022	0.04
Stroop 1	22.50 \pm 6.98	24.00 \pm 8.33	-0.526	*
Stroop 2	29.14 \pm 13.01	30.86 \pm 10.87	-0.786	*
Stroop 3	33.57 \pm 9.12	37.29 \pm 13.46	-0.188	*
Stroop 4	71.71 \pm 26.70	72.71 \pm 20.69	-0.373	*
Categorías WCST	3.60 \pm 2.32	1.71 \pm 1.25	-1.730	0.08
Errores WCST	27.07 \pm 30.08	44.29 \pm 22.79	-1.942	0.05
PerseveranciasWCST	28.27 \pm 23.07	28.14 \pm 18.84	-0.282	*
Digit symbol	46.29 \pm 15.42	45.86 \pm 24.11	-0.374	*
Mem inmed	2.80 \pm 2.09	3.25 \pm 2.02	-0.628	*
Mem dif	0.30 \pm 0.41	0.08 \pm 0.20	-1.120	*
Semejanzas	23.53 \pm 8.87	18.29 \pm 9.81	-1.238	*
Proverbios	17.00 \pm 10.18	13.86 \pm 8.41	-0.529	*
<i>Inmunitarias</i>				
IL-2	80.43 \pm 43.36	69.43 \pm 54.18	-0.448	*
IL-6	2412.14 \pm 195.24	2114.43 \pm 955.55	0.000	*
Proliferación	134.33 \pm 80.65	161.00 \pm 134.58	-0.258	*

Prueba no paramétrica de U de Mann-Whitney; (*) P>0.1

Tabla 27. Comparación de variables evolutivas, clínicas, neurocognitivas e inmunitarias entre pacientes bipolares con autoinmunidad positiva vs negativa.

	Bipolares Autoinmunidad – (n = 15) X \pm DT	Bipolares Autoinmunidad + (n = 4) X \pm DT	Z	P
<i>Evolutivas</i>				
Edad	40.40 \pm 11.19	33.50 \pm 7.59	-1.302	*
Edad 1ª crisis	27.80 \pm 9.47	18.25 \pm 3.86	-1.955	0.05
Duración enf	12.07 \pm 10.54	15.25 \pm 8.85	-0.150	*
A.premórbida	7.80 \pm 6.17	12.00 \pm 6.68	-1.258	*
A.escolarización	10.33 \pm 5.15	9.25 \pm 1.50	-0.051	*
Nº hospitalizaciones	2.17 \pm 1.40	2.25 \pm 1.71	-0.248	*
Nº cigarrillos día	10.36 \pm 10.49	11.50 \pm 4.36	-0.218	*

<i>Clínicas</i>				
PANSS Pos	8.36 \pm 2.20	8.00 \pm 2.00	-0.317	*
PANSS Neg	8.43 \pm 2.50	8.25 \pm 2.50	-0.363	*
PANSS Gen	17.43 \pm 1.87	17.00 \pm 2.00	-0.585	*
PANSS Total	34.21 \pm 4.77	33.25 \pm 6.50	-0.781	*
Dimensión positiva	1.20 \pm 0.39	1.00 \pm 0.00	-0.982	*
Dimensión negativa	1.09 \pm 0.31	1.21 \pm 0.42	-0.490	*
Dimensión cognitiva	1.55 \pm 0.75	1.33 \pm 0.67	-0.702	*
Dimensión excitatoria	1.03 \pm 0.13	1.12 \pm 0.25	-0.974	*
Dimensión afectiva	1.02 \pm 0.09	1.00 \pm 0.00	-0.535	*
SCAN manía	24.07 \pm 6.51	22.50 \pm 4.04	-0.601	*
SCAN psicosis	8.07 \pm 9.18	5.00 \pm 6.00	-0.312	*
SCAN negativo	0.07 \pm 0.26	0.00 \pm 0.00	-0.516	*
SCAN autista	0.00 \pm 0.00	0.00 \pm 0.00	0.000	*
SCAN total	59.93 \pm 22.32	66.25 \pm 17.40	-0.400	*
Mg clorpromacina	363.25 \pm 421.30	281.25 \pm 293.95	-0.171	*
Mg diacepam	7.97 \pm 15.51	12.00 \pm 12.75	-1.336	*
Mg biperideno	0.39 \pm 1.50	2.00 \pm 2.83	-2.047	0.04
<i>Neurocognitivas</i>				
FAS	36.21 \pm 15.83	28.50 \pm 7.14	-1.064	*
Digit span	9.69 \pm 1.25	10.00 \pm 2.83	-0.353	*
Trail making A	54.64 \pm 29.80	54.25 \pm 24.31	-0.212	*
Trail making B	177.15 \pm 119.91	154.25 \pm 56.82	0.000	*
Stroop1	21.14 \pm 5.32	23.25 \pm 3.77	-0.484	*
Stroop 2	25.14 \pm 8.61	19.75 \pm 4.35	-0.160	*
Stroop 3	34.79 \pm 11.07	46.75 \pm 30.93	-0.319	*
Stroop 4	72.64 \pm 27.05	103.5 \pm 72.76	-0.584	*
Categorías WCST	4.00 \pm 1.84	3.00 \pm 2.45	-0.930	*
Errores WCST	24.21 \pm 22.36	31.00 \pm 34.81	-0.213	*
PerseveranciasWCST	25.86 \pm 12.92	18.25 \pm 15.88	-1.117	*
Digit symbol	50.07 \pm 19.00	46.00 \pm 20.94	-0.319	*
Mem inmed	4.39 \pm 1.59	4.25 \pm 1.26	-0.214	*
Mem diferida	0.64 \pm 0.66	0.62 \pm 0.25	-0.458	*
Semejanzas	27.07 \pm 6.72	30.50 \pm 3.00	-1.025	*
Proverbios	24.08 \pm 6.60	29.00 \pm 3.00	-1.288	*
<i>Inmunitarias</i>				
IL-2	86.00 \pm 39.11	101.75 \pm 24.06	-0.700	*
IL-6	2501.60 \pm 196.64	2444.50 \pm 299.89	-0.100	*
Proliferación	139.78 \pm 70.90	156.00 \pm 2.83	-0.118	*

Prueba no paramétrica de U de Mann-Whitney; (*) P>0.1

4.3.3 FACTORES PRONÓSTICO DE LA PERTENENCIA AL GRUPO DE AUTOINMUNIDAD.

Se llevó a cabo un análisis de regresión logística binaria por pasos hacia delante (método wald) con la finalidad de pronosticar la pertenencia al grupo de autoinmunidad positiva, tanto tomando el grupo de pacientes en conjunto, como por grupos diagnósticos.

Seleccionamos como variable categórica de agrupación la autoinmunidad (positiva vs negativa) y como variables independientes: el sexo, la edad, la edad de la primera crisis, los años de escolarización, la duración de la enfermedad y los rendimientos en Trail making B y Stroop 3. Estas variables son escogidas porque han aparecido como significativas en las diferentes pruebas estadísticas realizadas previamente.

4.3.3.1 Grupo de pacientes:

Tomando a toda la muestra de pacientes en conjunto, esquizofrénicos y bipolares, observamos que las variables que predicen la pertenencia al grupo de autoinmunidad son:

- La edad de la primera crisis ($B = -0.155$, $P = 0.03$)
- El Trail making B ($B = 0.010$, $P = 0.02$)

4.3.3.2 Pacientes esquizofrénicos:

En el grupo de pacientes esquizofrénicos, la variable Trail making B aparece como variable que pronostica la pertenencia al grupo de autoinmunidad ($B = 0.013$, $P = 0.04$).

4.3.3.3 Pacientes bipolares:

En el caso de los pacientes bipolares, ninguna variable es capaz de predecir a qué grupo va a pertenecer el paciente.

4.4 ESTUDIO DE PROLIFERACIÓN DE CELULAS MONONUCLEARES DE SANGRE PERIFÉRICA

El análisis comparativo del estudio de proliferación in vitro de las células mononucleares de sangre periférica (CMSP) entre los grupos de estudio, no revela diferencias estadísticamente significativas (ver tabla 28).

Tabla 28. Diferencias de media de la respuesta proliferativa in vitro de células mononucleares de sangre periférica según diagnóstico.

	Esquizofrenia (n = 9) X ± DT	Bipolares (n = 11) X ± DT	Controles (n = 10) X ± DT	F	P
Proliferación	143.2± 93.6	142.7 ± 63.7	95.4 ± 50.4	1.52	NS

ANOVA; NS: no significativo (P>0.05)

V *DISCUSSION*

En la Introducción hemos revisado los trabajos que se centran en el estudio de la función inmunitaria en pacientes psicóticos, cuyos objetivos eran analizar la presencia y prevalencia de alteraciones inmunitarias y correlacionar éstas con variables de tipo clínico y evolutivo. La cognición también ha sido ampliamente estudiada, disponiendo en la actualidad de suficientes pruebas científicas sobre el papel de la disfunción cognitiva en la esquizofrenia (Salazar Fraile et al, 1998; Tabarés-Seisdedos et al, 2003) y en el trastorno bipolar (Vilela et al, 1999; Tabarés-Seisdedos et al, 2001; Balanzá-Martínez et al, 2005; Daban et al, 2006). Sin embargo, los estudios que relacionan las alteraciones cognitivas en los trastornos psicóticos, con las alteraciones inmunitarias son escasos (Smith et al, 1988; Meyers et al, 1995; Valentin et al, 1998; Schwartz et al, 2000; Reichenberg et al, 2001; Kipnis et al, 2004).

En este apartado vamos a abordar cada objetivo de forma individual, a la vista de los resultados obtenidos en el análisis estadístico de los datos y apoyándonos en la revisión de la bibliografía publicada.

5.1 CUANTIFICAR Y COMPARAR LA EXPRESIÓN DE IL-2 e IL-6 EN PACIENTES ESQUIZOFRÉNICOS Y BIPOLARES TIPO I.

El primer objetivo de esta tesis consiste en cuantificar y comparar la expresión de IL-2 e IL-6 en los sobrenadantes de cultivos de CMSP, en pacientes esquizofrénicos y en pacientes bipolares tipo I.

Nuestros resultados muestran que no existen diferencias en los niveles de IL-2 e IL-6 entre pacientes y sujetos control.

Con respecto a IL-2, la mayoría de trabajos consultados en la bibliografía, informan de una disminución de la producción in vitro de IL-2 por células mononucleares tras estimulación con agentes mitógenos en pacientes esquizofrénicos (Villemain et al, 1989;

Hornberg et al, 1995; Ganguli et al, 1995; Rothermundt et al, 1996; Kim et al, 1998; Arolt et al, 2000), sin embargo otros autores no corroboran estos hallazgos (O'Donnell et al, 1996; Cazzullo et al, 2001). Del mismo modo, nuestros pacientes no presentan una disminución en la producción in vitro de citocinas tras estimulación con agentes mitógenos. ¿Qué factores pueden influir en la disparidad de estos resultados?

Hemos valorado la posibilidad de dos factores a tener en cuenta: el estado clínico de los pacientes y el subtipo diagnóstico de esquizofrenia. La tercera posibilidad es que no exista una disminución de la producción in vitro de IL-2 por células mononucleares tras estimulación con agentes mitógenos en la esquizofrenia ni en el trastorno bipolar.

En cuanto al primer factor, nuestros pacientes no se encontraban en fase aguda, sino que se hallaban en fase de remisión de la enfermedad en el momento en que se llevó a cabo el estudio, con puntuaciones en la escala PANSS dentro del rango bajo a muy bajo. Los trabajos de Bessler (Bessler et al, 1995) y Baker (Baker et al, 1996) que presentan resultados semejantes a los nuestros, se caracterizan porque los pacientes se encontraban también en fase de remisión de la enfermedad. Bessler y colaboradores no hallaron diferencias en la producción in vitro de IL-2 entre pacientes esquizofrénicos y controles, cuando se trataba de pacientes en remisión, mientras que sí observaban diferencias cuando los pacientes se encontraban en fase aguda. El trabajo de Baker se caracteriza por estar realizado en pacientes de evolución crónica y tampoco halló diferencias en las concentraciones séricas de citocinas. Otro autor que defiende que la disminución de la producción de IL-2 in vitro en pacientes esquizofrénicos aparece de forma consistentemente asociada a la fase aguda de la enfermedad es Ganguli (Ganguli et al, 1995).

El segundo factor que puede explicar los resultados es la heterogeneidad de cuadros clínicos en la esquizofrenia. La falta de control del subtipo de esquizofrenia que padecen los pacientes que conforman la muestra, puede dar lugar a diferentes resultados. Así nos lo muestran dos trabajos previos (Wilke et al, 1996 y Cazzullo et al, 1998). En concreto, Wilke y colaboradores, no hallaban diferencias al comparar su muestra de pacientes esquizofrénicos considerada en su totalidad frente a sujetos control; posteriormente, cuando dividen la muestra según el tipo de esquizofrenia, en la submuestra de pacientes paranoides, hallaron una tendencia a la disminución de la producción de IL-2 in vitro por células

mononucleares. El trabajo de Cazzullo y colaboradores, está realizado en pacientes esquizofrénicos crónicos, comparando los distintos subtipos de esquizofrenia; en toda la muestra confirmaron la disminución de la producción in vitro de IL-2, pero además los pacientes con esquizofrenia paranoide producían menos IL-10 que los otros subtipos de enfermedad. Es decir, demuestran un diferente perfil de afectación de las citocinas según el subtipo clínico.

Si revisamos los trabajos que muestran una disminución de niveles de IL-2 en pacientes esquizofrénicos observamos que algunos están realizados en muestras constituidas únicamente por pacientes esquizofrénicos paranoides (Kaminska et al, 2001), aunque en otros trabajos la muestra es heterogénea y a pesar de ello observan disminución en la producción de IL-2 (Kim et al, 1998) y por último otros estudios no especifican el subtipo de esquizofrenia que padecen los pacientes (Ganguli et al, 1992; Rothermundt et al, 1996).

En nuestro trabajo no hemos tenido en cuenta este factor, considerando a todos los pacientes en un mismo grupo homogéneo. Esto se debe a que nuestro objetivo era confirmar la presencia de alteraciones inmunitarias en una muestra de pacientes *psicóticos*, tanto esquizofrénicos como bipolares, caracterizados por alteraciones inmunitarias y no tanto por el subtipo de enfermedad que padecen.

Una tercera posibilidad es que no exista una alteración en los niveles de IL-2 e IL-6 en la esquizofrenia y por ello no encontramos diferencias entre los pacientes y los sujetos control. Sin embargo, descartamos que esta sea la causa de nuestros resultados, dado el hallazgo repetido de alteraciones inmunitarias en los pacientes esquizofrénicos en numerosos trabajos desde la década de los años 60, dando lugar a la hipótesis autoinmune de la esquizofrenia. Las alteraciones inmunitarias inespecíficas que aparecen en los pacientes esquizofrénicos se pueden resumir en: alteración de niveles séricos de inmunoglobulinas (Solomon et al, 1981; Rothermundt et al, 1996, 1998), disminución de la respuesta linfocítica a mitógenos inespecíficos (Theodoropoulou et al, 2001; Zhang et al, 2002), presencia de anormalidades en los linfocitos (Solomon et al, 1981; Ganguli et al, 1993; Printz et al, 1999), elevación de anticuerpos no específicos de órgano (Villemain et al, 1988; Canoso et al, 1990; Sirota et al 1992 y 1993) y alteración en los niveles de las citocinas: Disminución de la producción de IL-2 in vitro (Bessler et al, 1995, Kim et al,

1998 y Müller et al, 1999) y aumento de niveles séricos de IL-6 (Ganguli et al, 1993, Maes et al, 1994 y Naudin et al, 1996).

En relación a los niveles de IL-6, tampoco hemos encontrado diferencias significativas en la expresión de IL-6 en sobrenadantes de cultivos de CMSP en el grupo de pacientes frente al grupo control. Algunos trabajos muestran resultados concordantes a los nuestros y no hallan diferencias en los niveles de IL-6 entre pacientes esquizofrénicos y controles (Katila et al, 1994; Baker et al, 1996; Erbagci et al, 2001) aunque estos trabajos están realizados directamente en plasma.

En cambio, otros autores informaron de un aumento de los niveles de IL-6 en plasma de pacientes esquizofrénicos (Naudin et al, 1996 y Frommberger et al, 1997); en estos estudios los pacientes se encontraban en la fase aguda de la enfermedad y se observó una marcada reducción de los niveles de IL-6 en la fase de remisión. Esto último también podría ir en consonancia con nuestros resultados. Al no disponer de datos relativos a la fase aguda de la enfermedad, desconocemos si se ha producido un aumento de los niveles de citocinas, que posteriormente tras la estabilización clínica, pudieran haberse normalizado, dando lugar a que en la fase de remisión no encontremos diferencias significativas entre controles y pacientes.

En el caso de los pacientes bipolares nuestros resultados coinciden con la mayoría de trabajos, que no hallaron diferencias significativas al estudiar los niveles de citocinas en pacientes bipolares en fase de eutimia (Rapaport et al, 1994; Tsai et al, 2001). Estos autores hallaron una asociación entre los valores del receptor soluble de IL-2 (sIL-2R) y la severidad de la manía, de forma que la mejoría sintomática se acompañó de la reducción de sIL-2R. Los niveles del receptor soluble son un reflejo indirecto de los niveles de citocinas y constituyen un marcador de la activación inmunitaria de los pacientes.

Nuestro trabajo está realizado in vitro, determinamos la expresión de citocinas en sobrenadantes de células mononucleares en cultivo y no directamente en plasma. Esta técnica proporciona una mayor fiabilidad de los resultados obtenidos frente a los estudios realizados en suero. Los niveles de citocina en plasma son valores a menudo indetectables o

ampliamente variables, con grandes dificultades en su interpretación, sin embargo, la secreción de citocinas tras estimulación in vitro de CMSP nos proporciona una información más útil en relación a la cantidad y/o actividad de cada citocina en particular (Kronfol, 2000).

En resumen, el primer resultado de nuestro trabajo es la ausencia de diferencias estadísticamente significativas entre pacientes psicóticos y sujetos sanos en los niveles de IL-2 e IL-6 de los sobrenadantes de cultivo de CMSP. Esta ausencia de diferencias la atribuimos principalmente a que nuestros pacientes se encontraban en fase de remisión y no presentan las alteraciones inmunitarias observadas en la fase aguda, según la bibliografía consultada. Los resultados obtenidos por otros autores sugieren que las alteraciones inmunitarias correspondientes a la alteración de los niveles de citocinas, se presentan como específicas de la fase aguda de la enfermedad, actúan como mediadoras de las alteraciones clínicas que presentan los pacientes y se resuelven tras su estabilización clínica.

5.2 CUANTIFICAR CIERTAS VARIABLES QUE PUEDEN INFLUIR EN LAS ALTERACIONES INMUNITARIAS

El segundo objetivo consiste en cuantificar ciertas variables que pueden influir en las alteraciones inmunitarias descritas en los pacientes, tales como la edad, el sexo, la medicación antipsicótica y antiparkinsoniana, el consumo de tabaco, el estado clínico y el estado cognitivo del paciente.

5.2.1 EDAD

Es bien conocida por todos la influencia de la edad en el estado inmunitario de los individuos. La pérdida de la tolerancia inmunológica que aparece al ir aumentando la edad, da lugar a la formación de autoanticuerpos, que muchas veces no tienen significación patológica alguna y en otras ocasiones dan lugar a fenómenos autoinmunes.

En nuestro trabajo aparece una relación entre la edad y la concentración de IL-6, cuando comparamos pacientes esquizofrénicos frente a controles. En el análisis de varianza multivariante, considerando ambas citocinas, IL-2 e IL-6 como variables dependientes, aparecen diferencias significativas entre pacientes esquizofrénicos y controles en la interacción entre la edad e IL-6 ($P = 0.02$). En el análisis de varianza univariante, con la variable dependiente IL-6, nuevamente al comparar pacientes esquizofrénicos con controles, aparecen diferencias estadísticamente significativas en la variable edad ($P = 0.02$). Resulta llamativo que en ambos casos la interacción se produce con los niveles de IL-6 y no aparece con los niveles de IL-2. Además aparece únicamente en pacientes esquizofrénicos y no en los pacientes bipolares, los cuales se caracterizaban por ser de edad más avanzada.

Según estos datos, observamos que la interacción entre edad e inmunidad no es generalizada para todo tipo de sujetos, ni para todas las variables inmunes. En nuestro trabajo se encuentra asociada a un grupo de pacientes concretos, los pacientes esquizofrénicos y aparece únicamente en el caso de IL-6, sin encontrar ningún efecto asociado a la edad para los otros pacientes, ni para los niveles de IL-2.

Nuestros resultados muestran que los pacientes esquizofrénicos de edad avanzada se caracterizan por presentar una disminución de los niveles de IL-6 frente al resto de pacientes. Si consideramos la edad avanzada como un indicador indirecto de duración de enfermedad, nuestro resultado va en concordancia con otros autores, que relacionan la alteración de IL-6 con una mayor duración de la enfermedad (Ganguli et al, 1994; Müller et al, 1999; 2000; Kim et al, 2000).

5.2.2 SEXO

En nuestro estudio, en el que la muestra no presentaba diferencias significativas en la distribución por sexo al comparar los distintos grupos, observamos que en el análisis de varianza multivariante, al controlar los niveles de citocinas por edad, años de escolarización, diagnóstico y sexo, se presenta como significativa la interacción entre los factores: diagnóstico y sexo ($P = 0.03$). Al comparar las medias de los valores de citocinas por grupos de pacientes según sexo, observamos que las mujeres esquizofrénicas tienden a presentar niveles medios de citocinas in vitro más bajos que los varones y de forma más acusada para IL-2 (64.56 ± 49.18 vs 96.81 ± 36.31). Sin embargo, esta diferencia no aparece replicada en el sexo femenino de los otros grupos, controles y bipolares.

La presencia de una disminución de los niveles de citocinas in vitro podría explicarse como una consecuencia de un proceso inmunitario in vivo que da lugar a un agotamiento de la producción de citocinas por las células mononucleares tras estimulación con agentes mitógenos. Es decir, podría tratarse de un reflejo del agotamiento de las células T, tras la sobreproducción de IL-2 in vivo. En las mujeres esquizofrénicas, dicho proceso inmunitario in vivo, estaría activado con mayor intensidad que en los pacientes varones.

Interleucina-2 funciona como un neuromodulador entre el sistema nervioso y el sistema inmune. El hallazgo de altas concentraciones de receptores de IL-2 en el hipocampo y otras regiones como el estriado (Araujo et al, 1989) nos aporta evidencia acerca de la posibilidad de que los niveles de IL-2 pueden afectar a la función del SNC. Altas concentraciones de IL-2 alteran el desarrollo y funcionamiento normal del cerebro, enlazando así con la teoría del Neurodesarrollo (Gilmore et al, 1997; Buka, 2001; Gilmore et al, 2004).

El estudio de factores genéticos asociados al Neurodesarrollo nos proporciona información relevante acerca del papel del sexo en la esquizofrenia (Murray et al, 1992). Estudios familiares recientes que estudian el riesgo de los familiares de desarrollar esquizofrenia, informan que va asociado al sexo del sujeto, de forma que los familiares de una mujer esquizofrénica tienen un mayor riesgo de desarrollar la enfermedad que los familiares de un varón esquizofrénico. También hay evidencia de que el cociente de

concordancia para la esquizofrenia en gemelos monocigotos es mayor para las parejas femeninas que para las masculinas.

Estos hallazgos sugieren que las mujeres esquizofrénicas están bajo una mayor influencia genética, o bien que algún factor ambiental pueda ser más importante que en los varones. La actividad inmunitaria debe ser un factor a tener en cuenta en la patogenia de las psicosis, principalmente en el sexo femenino, donde las alteraciones inmunitarias se producen de forma más activa y frecuente; podría tratarse de un subgrupo de mujeres esquizofrénicas, donde el papel de la inmunidad en la patogenia de la enfermedad fuera relevante. El trabajo reciente de Eaton (Eaton et al, 2006) nos relaciona ambos factores, la genética y la inmunidad, al estudiar la relación entre la esquizofrenia y las enfermedades autoinmunes a partir de datos de los registros nacionales daneses. Observaron que la esquizofrenia se relacionaba con una prevalencia a lo largo de la vida de casi un 50% mayor de presentar una o más enfermedades autoinmunes, concretamente tirotoxicosis, malabsorción intestinal, anemia hemolítica adquirida, cistitis intersticial y síndrome de Sjogren. Sugiere como hipótesis explicativa la posibilidad de que la esquizofrenia comparta una diátesis genética con la familia de las enfermedades autoinmunes, de forma que la asociación epidemiológica podría deberse a una implicación directa de los antígenos HLA, o bien a la proximidad física entre los *loci* de los trastornos autoinmunes y los *loci* de la esquizofrenia en las regiones HLA.

Según estos datos, se abriría un debate en torno a pronóstico y sexo. Existe un consenso acerca de un mejor pronóstico de la esquizofrenia en el sexo femenino (Nasser et al 2002), de forma que las mujeres presentan una edad de inicio más tardía (Häfner et al 1998), una edad de la primera hospitalización también más tardía (Angermeyer y Kuhn 1988), una mejor respuesta a la medicación antipsicótica (Lewine 1990), un curso menos severo (Childers y Harding 1990) y una mejor adaptación social (Angermeyer et al 1990). Según nuestros datos, esta afirmación sobre el mejor pronóstico en las mujeres requiere estudios más amplios que incluyan el estudio de la actividad inmunitaria, ya que observamos una relación entre alteraciones inmunitarias y sexo femenino en la esquizofrenia y hemos relacionado la presencia de alteraciones inmunitarias con un peor pronóstico de enfermedad.

En resumen, hemos hallado una influencia del factor sexo en los niveles de citocinas, de forma que las mujeres esquizofrénicas presentan una disminución más acusada de la producción in vitro de IL-2.

5.2.3 MEDICACIÓN ANTIPSICÓTICA

En nuestro trabajo hemos descartado que la medicación antipsicótica sea la causa de las alteraciones inmunitarias descritas en los pacientes. En el análisis de correlación, la variable Mg de clorpromazina no se correlacionaba con ninguna variable inmunitaria estudiada, ni en los pacientes esquizofrénicos, ni en los pacientes bipolares. Tampoco en los análisis de covarianza, al controlar el efecto de la medicación antipsicótica sobre los valores medios de las citocinas, IL-2 e IL-6, la medicación aparece como un factor significativo.

En este trabajo no hemos controlado el tipo de tratamiento que lleva cada paciente de forma individual, en cuanto a si tomaban fármacos antipsicóticos clásicos o atípicos. Por la época en la que se realizó la recogida de datos, al tratarse de un periodo de transición de unos fármacos a los nuevos, asumimos que los pacientes llevaban un porcentaje similar de tratamiento con típicos y atípicos. El estudio de Zhang, en el que compararon los efectos de los antipsicóticos típicos y atípicos en los niveles de citocinas, concluyó que ambos tipos de antipsicóticos, sin diferencias significativas entre ellos, normalizaban parcialmente las concentraciones séricas elevadas de las citocinas tras la fase aguda (Zhang et al, 2004).

Sin embargo, encontramos trabajos realizados en pacientes esquizofrénicos en su primer brote, es decir, pacientes que nunca han recibido tratamiento antipsicótico, que muestran la presencia de alteraciones en los niveles de citocinas, por lo tanto presentes desde el inicio de la enfermedad (Cazzullo et al, 2001) y no atribuibles a factores externos, tales como la medicación.

Otros trabajos (Bessler et al, 1995; Kim et al, 2001 y Cazzullo et al, 2002) observaron que la mejoría clínica tras el tratamiento antipsicótico se asociaba a una estabilización de las alteraciones inmunitarias presentadas previamente. Concretamente, el trabajo de Bessler informó de una disminución de la producción in vitro de IL-2 en aquellos pacientes esquizofrénicos libres de tratamiento, sin diferencias en los pacientes con

tratamiento antipsicótico. Esto podría explicarse como un efecto terapéutico del tratamiento que reestablece las alteraciones de los niveles de citocinas surgidas durante la fase aguda de la enfermedad.

Ya hemos comentado que nuestros pacientes estaban estables, todos ellos bajo tratamiento antipsicótico, por lo tanto la ausencia de alteraciones en los niveles de IL-2 e IL-6 podría responder a un efecto terapéutico de los fármacos, que se corresponde a nivel clínico, con la fase de remisión en la que se encuentran los pacientes.

En resumen, el tratamiento antipsicótico podría tener una acción en la función inmunitaria de los pacientes esquizofrénicos, en cuanto a normalización de las alteraciones inmunitarias que se presentan durante la fase aguda; sin embargo, rechazamos que el tratamiento sea la causa de las alteraciones inmunitarias identificadas en la esquizofrenia.

5.2.4 MEDICACIÓN ANTIPARKINSONIANA

Al describir la muestra de estudio, los pacientes esquizofrénicos y los pacientes bipolares no presentaban diferencias estadísticamente significativas en la dosis diaria de medicación correctora, expresada en miligramos/día de biperideno. Sin embargo sí observábamos diferencias en la prevalencia en la toma de biperideno según el tipo de paciente, concretamente en nuestra muestra tomaban biperideno el 41% de los pacientes esquizofrénicos y únicamente un 12% de los pacientes bipolares.

En el estudio estadístico, concretamente en el análisis de correlación, no aparece ninguna correlación estadísticamente significativa entre la dosis de biperideno y las variables inmunitarias a estudio, ni en los pacientes esquizofrénicos, ni en los pacientes bipolares.

Los trabajos consultados en la bibliografía no controlan la dosis de medicación antiparkinsoniana que reciben los pacientes.

De nuestros resultados concluimos que la medicación antiparkinsoniana no ejerce un efecto en los niveles de citocinas estudiados.

5.2.5 CONSUMO DE TABACO

En nuestra muestra los pacientes esquizofrénicos eran los que consumían un mayor número de cigarrillos día, frente a controles y pacientes bipolares, de forma estadísticamente significativa ($P = 0.001$).

En el grupo de sujetos control hemos hallado una correlación negativa entre el número de cigarrillos/día y los niveles de IL-2 ($r = -0.511$, $P = 0.001$). En el caso de los pacientes bipolares, al comparar frente a sujetos control, encontramos que el tabaco tiene un efecto significativo en los niveles de IL-2 ($P = 0.03$). Resulta llamativo que el efecto del tabaco aparezca en los grupos de pacientes que menos cigarrillos al día consumen y no aparezca ningún efecto en el grupo de pacientes esquizofrénicos.

En la bibliografía encontramos trabajos que describen en los sujetos fumadores sanos un efecto inmunosupresor de la proliferación linfocítica, así como un aumento in vivo de los niveles de sIL-2R (Pölmacher et al 1997). Este resultado va en consonancia con la correlación negativa que encontramos en nuestro trabajo en los sujetos sanos entre los niveles de IL-2 y el número de cigarrillos/día, de forma que cuanto más fumador es el sujeto, presenta una mayor disminución de los niveles de IL-2 in vitro. Otros autores, sin embargo, rechazan el efecto del tabaco (Müller et al, 1997; Printz et al, 1999).

¿Por qué no encontramos ningún efecto del tabaco en el grupo de pacientes esquizofrénicos? Si el tabaco tiene un efecto sobre la inmunidad y en nuestra muestra los pacientes esquizofrénicos son los que más fuman, con diferencias estadísticamente significativas, esperaríamos también diferencias en la actividad inmunitaria en el grupo de estos pacientes y no sucede así. Una posible explicación nos la daría tener en cuenta el tratamiento antipsicótico que reciben estos pacientes y su papel inmunomodulador in vivo, el cual al reestablecer las alteraciones en los niveles de las citocinas, enmascaran la correlación entre el tabaco y la concentración de las citocinas, que pueden aparecer en estos pacientes si no recibieran tratamiento antipsicótico.

Es preciso estudios que investiguen el efecto del consumo de tabaco sobre la actividad inmunitaria de los pacientes y su posible relación con el tratamiento antipsicótico.

5.2.6 ESTADO CLÍNICO

En este trabajo hemos considerado al grupo de pacientes como un grupo homogéneo, *pacientes psicóticos* y todos ellos se encontraban en fase de remisión de la enfermedad, es decir, en ausencia de síntomas psicóticos agudos. Nuestra hipótesis de trabajo era confirmar la presencia de alteraciones inmunitarias en los pacientes psicóticos, rechazando que éstas fueran específicas para los pacientes esquizofrénicos, así como demostrar que aparecen en la fase de remisión de la enfermedad. De ahí la no consideración de subgrupos diagnósticos y la importancia de que todos se encontraran en una fase estable de la enfermedad.

Nuestros resultados muestran que no existen diferencias estadísticamente significativas en los niveles de citocinas, al considerar al grupo de pacientes en su totalidad. A pesar de no encontrar diferencias, hemos hallado ciertas correlaciones entre los niveles de citocinas y síntomas clínicos que merecen nuestro interés.

Las escalas clínicas utilizadas para evaluar a los sujetos han sido el Cuestionario SCAN y la Escala PANSS. Al analizar la correlación entre los niveles de citocinas y el Cuestionario SCAN, concretamente en pacientes esquizofrénicos, encontramos una correlación negativa entre los niveles de IL-6 y la subescala de manía SCAN ($r = -0.719$, $P = 0.001$) y en el caso de los pacientes bipolares, los niveles de IL-2 se correlacionan con la puntuación total del Cuestionario SCAN ($r = -0.541$, $P = 0.01$). No hemos hallado ninguna correlación entre los niveles de citocinas y la puntuación en la Escala PANSS, en ningún grupo de pacientes.

Este hallazgo nos indica que una mayor presencia de síntomas psicóticos o afectivos en la historia del paciente, se asocia a una mayor disminución en la producción de citocinas in vitro. Es decir, la presencia de una mayor riqueza de síntomas a lo largo de la historia de enfermedad del individuo es lo que se relaciona con los niveles de citocinas en los sujetos.

La relación entre los niveles de citocinas y los síntomas clínicos que presentan los pacientes esquizofrénicos ha sido ampliamente estudiada, con resultados discordantes. Se ha relacionado la concentración de las citocinas con la presencia de síntomas negativos de la enfermedad, concretamente Ganguli halló una relación inversa entre la disminución de IL-2 y la presencia de síntomas negativos (Ganguli et al, 1995) y Akiyama y Kim

correlacionaron los niveles séricos de IL-6 con la puntuación negativa evaluada por la escala SANS (Akiyama et al, 1999 y Kim et al, 2000). También se han relacionado las alteraciones en los niveles de citocinas con síntomas psicóticos positivos: Kim relacionó el aumento de los niveles séricos de IL-2 con la puntuación de la escala SAPS (Kim et al, 2000) y Zhang relacionó el aumento de la concentración sérica de IL-2 de forma negativa con la subescala positiva de la PANSS (Zhang et al, 2002a). Otros autores no hallaron relaciones significativas entre las alteraciones en los niveles de citocinas y síntomas clínicos, como Wilke que no halló correlación entre la disminución de IL-2 y la puntuación total de la PANSS (Wilke et al, 1996) y Naudin quien tampoco halló diferencias significativas en la correlación entre los niveles de IL-6 y la puntuación de la PANSS (Naudin et al, 1996). El trabajo de Kim relacionó el aumento de la concentración de IL-2 sérica con la puntuación de la escala SAPS y relacionó los niveles de IL-6 con la escala SANS (Kim et al, 2000). El trabajo de Balanzá realizado sobre una muestra de pacientes *psicóticos* (esquizofrénicos, bipolares y esquizoafectivos), halló una asociación significativa entre la presencia de alteraciones inmunitarias (aunque en su estudio se concreta en la presencia de autoanticuerpos y no en alteraciones de los niveles de citocinas) y una mayor puntuación total del Cuestionario SCAN (Balanzá et al, 1998).

En nuestro trabajo encontramos una relación entre la disminución de la concentración de IL-6 y los síntomas clínicos afectivos de tipo maníaco en los pacientes esquizofrénicos. Resulta interesante la asociación con una variable que evalúa la presencia de síntomas afectivos a lo largo de la historia de enfermedad en pacientes esquizofrénicos. Podemos considerar que, en nuestro estudio, los rasgos clínicos que caracterizan al grupo de pacientes esquizofrénicos, con disminución de la producción in vitro de IL-6 por CMSP, corresponden a síntomas afectivos de tipo maniaco. Los niveles de IL-6 predicen un 51% el comportamiento de la varianza de la puntuación SCAN de manía, rechazando el efecto de otras variables como la edad, años de escolarización, duración de la enfermedad y número de cigarrillos al día.

En el caso de los pacientes bipolares observamos que la disminución de la concentración de IL-2 se relaciona con la presencia de una mayor riqueza de síntomas de cualquier tipo, ya que se asociaba a la puntuación total del Cuestionario SCAN. Sin

embargo, en el análisis estadístico, los niveles de IL-2 no predicen el comportamiento de la varianza de esta escala clínica, como ocurría en los pacientes esquizofrénicos.

Se trata del segundo hallazgo relevante del presente trabajo: hemos encontrado en los pacientes esquizofrénicos una relación entre una variable de inmunidad, los niveles de IL-6 y una variable clínica, la puntuación SCAN de manía, capaz de predecir en un 51% el comportamiento de la varianza.

5.2.7 ESTADO COGNITIVO

El estudio neurocognitivo de los pacientes no mostraba diferencias significativas en el rendimiento de las tareas cognitivas entre pacientes esquizofrénicos y pacientes bipolares, exceptuando dos de ellas, memoria verbal inmediata y Stroop 2, con un peor rendimiento en el caso de los pacientes esquizofrénicos. Es decir ambos grupos de pacientes no presentaban diferencias en cuanto a estado cognitivo, en consonancia con otros estudios de nuestro equipo (Selva et al, 2000; Tabares-Seisdedos et al, 2003; Balanzá-Martínez et al, 2005).

Hemos hallado varias asociaciones entre variables neurocognitivas y variables de inmunidad en los pacientes esquizofrénicos. Concretamente los niveles de IL-6 se correlacionan de forma negativa con la prueba Trail making B ($r = -0.604$, $P = 0.001$) y con la lámina 3 del Stroop ($r = -0.719$, $P = 0.01$). Es decir, a mayor puntuación en la realización de dichas pruebas, lo que se corresponde con un mayor déficit cognitivo, encontramos una mayor disminución de los niveles de IL-6 in vitro. No hemos hallado ninguna correlación entre los niveles de IL-2 y las variables cognitivas. En los pacientes bipolares no hemos replicado estos hallazgos.

Como podemos observar, la concentración de IL-6 nos aparece como protagonista de las alteraciones inmunitarias que presentan los pacientes esquizofrénicos y se relaciona tanto con variables clínicas (puntuación SCAN de manía), como con variables neurocognitivas (Trail making B y Stroop 3), de forma que la presencia de una mayor disminución de la concentración de IL-6, se asocia a una mayor puntuación en la subescala

de manía del cuestionario SCAN y un peor rendimiento en las pruebas Trail making B y Stroop 3.

Cuando analizamos estas dos variables neuropsicológicas, observamos que en el caso del Trail making B, los años de escolarización y los niveles de IL-6, predicen en un 45% y 59% el comportamiento de la varianza, respectivamente. Ni la edad, ni la duración de la enfermedad, ni el número de cigarrillos día entraban en la ecuación. En el caso del Stroop 3, los niveles de IL-6 explican el 28% de la varianza.

Este hallazgo tiene gran interés y lo hemos considerado el tercer hallazgo relevante de nuestro trabajo. Se trata de una asociación entre variables neurocognitivas y variables de inmunidad en pacientes esquizofrénicos, de forma que la presencia de una disminución en los niveles de IL-6 in vitro en pacientes esquizofrénicos se asocia con un mayor déficit cognitivo en las pruebas Trail making B y la lámina 3 del Stroop. Ambas pruebas evalúan procesos de atención ejecutiva y velocidad psicomotora, concretamente el Trail making evalúa atención alternante o ejecutiva y su alteración está relacionada con atrofia del lóbulo frontal (Keilp et al, 1988), mientras que el Stroop evalúa también la atención, pero particularmente, los procesos de atención selectiva y de inhibición de estímulos distractores, siendo sensible también a la afectación del lóbulo frontal, especialmente el izquierdo (Lezak, 1995).

La presencia de un mayor deterioro cognitivo es un indicador de peor pronóstico en la evolución de la enfermedad, tal y como observó Green, al revisar los artículos publicados hasta esa fecha sobre el impacto de las alteraciones cognitivas y los demás síntomas de la enfermedad en el funcionamiento de la vida cotidiana de los pacientes (Green, 1996). Uno de los hallazgos más sobresalientes de esta revisión fue que las alteraciones cognitivas predecían mejor que los propios síntomas psicóticos el funcionamiento de los pacientes en la comunidad, en la capacidad para resolver problemas o en la adquisición de habilidades sociales. Nuestros resultados apoyan la hipótesis de la presencia de alteraciones inmunitarias en un subgrupo de pacientes esquizofrénicos, que presenta un peor pronóstico de la enfermedad, desde un nuevo punto de vista, como es la neurocognición.

Los hallazgos observados en nuestro trabajo, que nos relacionan ciertas alteraciones inmunitarias en pacientes esquizofrénicos, con la presencia de un daño cerebral medido a través de la neurocognición, no resultan sorprendentes y son coherentes con la

investigación actual. A pesar de desconocer la causa que origina la alteración en el sistema inmune, las relaciones continuas y recíprocas entre sistema nervioso y sistema inmune, da lugar a la presencia de alteraciones en ambos sistemas. El estudio de Reichenberg et al (2001) demostró que entre los efectos de una endotoxemia iatrogénica en sujetos sanos, se encontraba un deterioro en las funciones de memoria verbal y no verbal, inmediata y retardada, lo cual se correlacionaba positivamente con los niveles de citocinas. Las alteraciones de memoria presentadas eran similares a las que aparecen tras terapia con IFN y tras una infección viral (Smith et al, 1988). También los niveles de IL-2 y TNF- α se han relacionado con alteraciones en la memoria y atención (Müller, 1997).

Autores rusos que también han estudiado la relación entre marcadores inmunológicos y el deterioro cognitivo durante la exacerbación aguda de la esquizofrenia, relacionan el daño cognitivo, evaluado a través de marcadores neurofisiológicos, como son los potenciales evocados, con la actividad de la enzima elastasa de los leucocitos, la cual constituye un marcador de activación de la inmunidad innata (Kliushnik et al, 2005).

Hemos encontrado en la bibliografía otro estudio reciente, realizado en pacientes con hepatitis C, en donde también los resultados del test Trail making se relacionaban con alteraciones inmunitarias (Hilsabeck et al, 2005). El objetivo del estudio era analizar el efecto del IFN- α en la realización de varias pruebas neuropsicológicas en pacientes con hepatitis C crónica. Los participantes del estudio fueron 30 pacientes con hepatitis C crónica, de los cuales 11 estaban en terapia con IFN- α . Los pacientes fueron evaluados a nivel basal y tras 6 meses de tratamiento, mediante los tests Digit symbol y Trail making. Los resultados revelaron que el grupo de pacientes bajo tratamiento con IFN- α realizaba peor de forma significativa el test de trazos frente a los pacientes sin tratamiento.

También el estudio de Forton relacionaba las citocinas con el daño neurocognitivo que aparece en los sujetos con infección crónica por el VHC (Forton et al, 2002). El objetivo de su trabajo era determinar si la infección por VHC tenía un efecto directo sobre el SNC dando lugar a alteraciones cognitivas. Estudió a 27 pacientes con signos leves histológicamente definidos de hepatitis C y 17 pacientes con antígeno positivo al VHC, frente a 29 controles sanos. La batería de estudio mostraba daños selectivos en las áreas de la atención, concentración y velocidad psicomotora. Sugieren que las citocinas que aparecen elevadas en condiciones inflamatorias e infecciosas crónicas, atravesando la BHE

o bien a través de segundos mensajeros, puedan ser las responsables de los efectos a nivel cognitivo en los pacientes que padecen infección por el VHC. En estudios posteriores, este mismo autor y colaboradores, siguen investigando el papel del VHC en el daño cognitivo que presentan los pacientes infectados en estadios precoces, por lo tanto no atribuible a otras causas, como la encefalopatía hepática, abuso de sustancias o episodios depresivos concomitantes (Forton et al, 2005; Forton et al, 2006) sugiriendo un efecto biológico del virus sobre el sistema nervioso.

La Enfermedad de Alzheimer y el complejo Demencia-SIDA, también son modelos de enfermedad, que presentan una disfunción cognitiva y en donde el sistema inmune juega un papel importante. In vitro, IL-1 e IL-6, inducen la expresión del gen B-amiloide, compatible con que la amiloidogénesis en la enfermedad de Alzheimer pueda ser parte de una respuesta de fase aguda comandada por estas citocinas; por su parte la proteína B-amiloide induce citocinas proinflamatorias desde células de la microglía y astrocitos activados (Cazzullo et al, 2003). Este mismo hallazgo fue observado por Guereño y Diez (2002) en humanos, en material de autopsia temprana de pacientes con enfermedad de Alzheimer, detectando la expresión de citocinas proinflamatorias desde cultivos primarios de microglía y astrocitos. La demencia asociada a infección por HIV presenta infiltración de macrófagos y marcada activación de la microglía, con liberación de citocinas proinflamatorias, especialmente IL-1B, IL-6 y TNF- α , sugiriéndose que estas citocinas contribuyen al daño neural (Langford and Masliah, 2001).

Podemos sugerir, a la vista de estos trabajos, que las citocinas actúan como mediadoras de la disfunción cognitiva que presentan los pacientes con alteraciones del sistema inmunitario. En la esquizofrenia, enfermedad cuya etiología se desconoce, pero en la que ha quedado demostrada la presencia de alteraciones en el sistema inmune en al menos un subgrupo de pacientes esquizofrénicos, las citocinas se perfilan como el eslabón que enlaza una alteración en el sistema inmune, con el desarrollo anómalo del cerebro, a través de la hipótesis del neurodesarrollo. Las citocinas generadas por la madre (en respuesta a una infección materna, complicaciones obstétricas), pueden cruzar la placenta y entrar en la circulación fetal, dando lugar a un desarrollo neuronal alterado (Gilmore et al, 1997). Esta hipótesis ha sido recientemente defendida por Ozawa et al (2006), a través de un modelo animal de esquizofrenia, en el que tras simular una infección vírica en ratones

gestantes, se producían anormalidades en el sistema dopaminérgico, déficit sensorio-motores y daño cognitivo en los descendientes adultos, que mejoraban tras la administración de clozapina.

Nuestro trabajo partía de la hipótesis de que las alteraciones inmunitarias que presentan los pacientes esquizofrénicos, no son específicas de éstos sino extensibles a otras psicosis, como el trastorno bipolar; sin embargo los resultados hallados en el grupo de pacientes esquizofrénicos no se corroboran en el grupo de pacientes bipolares. La falta de hallazgos en nuestros pacientes bipolares podría atribuirse a dos factores: el estado clínico de los sujetos y la falta de representatividad de la muestra. Nuevamente la posibilidad de la ausencia de alteraciones inmunitarias en los pacientes bipolares ha de tenerse en cuenta.

El momento clínico en el que se realizan las pruebas es un factor que debe tenerse en cuenta, ya que los pacientes bipolares en las fases de manía o depresión, presentan un peor rendimiento en la evaluación neurocognitiva. En nuestro estudio los pacientes bipolares se encontraban en un periodo de eutimia, en el que quizás los rendimientos cognitivos han mejorado, principalmente aquellos tests que miden la capacidad de atención, ya que el paciente bipolar maniaco tiene un déficit de atención más amplio que mejora tras la resolución de la clínica aguda (Martinez Aran et al, 2000; Selva et al, 2000).

Otro factor a considerar es la representatividad de la muestra de pacientes bipolares. Dentro del trastorno bipolar hay que distinguir a aquellos pacientes bipolares con historia de síntomas psicóticos, de los pacientes que no presentan síntomas psicóticos en su historia de enfermedad, los cuales se asemejan más a pacientes con trastornos afectivos (Selva et al, 2006). Nuestros pacientes bipolares presentaban una puntuación media en la subescala de psicosis del Cuestionario SCAN (7.2 ± 8.4), frente a la puntuación que presentan los pacientes esquizofrénicos (30.7 ± 19.7), es decir nuestros pacientes bipolares podrían no ser representativos del subgrupo de pacientes bipolares con historia de síntomas psicóticos, lo que explicaría la falta de replicación de los hallazgos inmunitarios en los pacientes bipolares.

La tercera posibilidad que puede explicar nuestros resultados es la ausencia de alteraciones inmunitarias en los pacientes bipolares. A diferencia de la esquizofrenia, la presencia de alteraciones inmunitarias en los pacientes bipolares no está clara y los estudios

que investigan las alteraciones inmunitarias en estos pacientes son escasos, con resultados no comparables al estar realizados en distintas fases de la enfermedad.

En resumen hemos encontrado una asociación entre la disminución de IL-6 en pacientes esquizofrénicos y la presencia de un peor rendimiento en las pruebas Trail making B y Stroop 3, que nos confirma la presencia de alteraciones inmunitarias en un subgrupo de pacientes esquizofrénicos con un peor pronóstico desde el punto de vista neurocognitivo.

5.3 COMPARAR LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS ENTRE PACIENTES QUE NO PRESENTAN ALTERACIONES INMUNITARIAS Y AQUELLOS QUE SÍ LAS PRESENTAN.

El tercer objetivo consiste en comparar las características clínicas entre pacientes que no presentan alteraciones inmunitarias y aquellos que sí las presentan.

En nuestro trabajo hemos analizado y comparado la presencia de autoanticuerpos entre pacientes y el grupo de controles sanos. Nuestros resultados muestran la existencia de diferencias estadísticamente significativas en la presencia de autoanticuerpos en suero al comparar pacientes esquizofrénicos, frente a pacientes bipolares y controles. Concretamente encontramos una mayor frecuencia de anticuerpos antifosfolípido, correspondientes a los anticuerpos antiB₂glicoproteína, tipo Ig M (χ^2 de Pearson = 6.549, gl = 2, P = 0.03) en los pacientes esquizofrénicos. Los fosfolípidos son constituyentes de las membranas celulares, que por la acción de diversas injurias (isquemia, trauma, inflamación, toxina), pueden atravesar la membrana celular e inducir a la formación de anticuerpos antifosfolípido. La proteína B₂glicoproteína es una proteína involucrada en la unión de los anticuerpos antifosfolípido con las superficies fosfolipídicas. Es frecuente que aparezcan con una mayor prevalencia en enfermedades de tipo autoinmune y su presencia aumentada se puede relacionar con procesos de alteración de la permeabilidad de las membranas celulares y por lo tanto sea extensible a la BHE.

La presencia de autoanticuerpos podría atribuirse a la edad de los sujetos, por la pérdida de la tolerancia inmunológica que aparece al ir aumentando la edad, pero si fuera éste el mecanismo patogénico, esperaríamos que los pacientes bipolares, que eran el grupo de estudio de mayor edad, presentaran los niveles más altos de autoanticuerpos y sin embargo son los pacientes esquizofrénicos los que presentan una mayor prevalencia de autoanticuerpos. Así pues, en nuestro estudio queda descartado el factor edad como causa de la formación de autoanticuerpos y sugerimos que su presencia se relaciona con el mecanismo patogénico de la esquizofrenia, apoyando nuestra hipótesis de trabajo acerca del papel de la inmunidad en la patogenia de un subgrupo de pacientes esquizofrénicos.

Resulta difícil hacer una partición de la muestra según los pacientes presenten o no alteraciones inmunitarias. En nuestro estudio hemos considerado la presencia en el suero de 2 ó más autoanticuerpos como variable de agrupación para considerar que un paciente pertenece al grupo de autoinmunidad positiva. Hemos optado por esta medida, apoyándonos en la literatura, concretamente en el trabajo de Ganguli (Ganguli et al, 1992). En este punto, sí que hemos dividido en grupos diagnósticos a la muestra de pacientes, es decir, hemos considerado y evaluado por separado a los pacientes esquizofrénicos y a los pacientes bipolares, dada la ausencia de resultados replicados en este último grupo diagnóstico. De esta forma, según la presencia de autoanticuerpos, la muestra de pacientes esquizofrénicos queda dividida en 15 pacientes con autoinmunidad negativa y 7 con autoinmunidad positiva; y en el caso de pacientes bipolares, 4 de ellos conforman el grupo de autoinmunidad positiva y 15 el grupo de negativa. A pesar de tratarse de tamaños muestrales escasos, los resultados obtenidos son interesantes a la hora de comparar las características clínicas de estos grupos.

Los pacientes esquizofrénicos con autoinmunidad positiva se caracterizan, por presentar una mayor duración de la enfermedad de forma estadísticamente significativa (10.50 ± 6.38 vs 5.53 ± 4.73 , $P = 0.03$) y una tendencia a una edad de la primera crisis más precoz (31.29 ± 12.27 vs 33.53 ± 13.85). Tanto una mayor duración de la enfermedad, como la edad de inicio más precoz, se asocian a peor pronóstico en la esquizofrenia y en nuestro trabajo aparecen asociados a la presencia de autoanticuerpos. También el trabajo de Ganguli halla una correlación positiva entre ciertas alteraciones inmunitarias (en este

estudio el hallazgo consiste en la disminución de la producción in vitro de IL-2 por células mononucleares) y la edad de inicio temprano, relacionándolo con un mal pronóstico de la enfermedad (Ganguli et al, 1995).

A nivel clínico, al comparar las subescalas y dimensiones de la PANSS, ambos grupos de pacientes presentan una puntuación similar. En el caso de la escala SCAN, en todas las subescalas reciben una mayor puntuación, pero principalmente en la subescala de manía (12.50 ± 20.62 vs 7.27 ± 9.29) y psicosis (40.83 ± 30.08 vs 29.47 ± 14.07), lo que implica que, los pacientes esquizofrénicos con autoinmunidad positiva, a lo largo de su vida, han presentado una mayor riqueza de síntomas psicóticos y maniacos. Podemos observar una nueva asociación entre las alteraciones inmunitarias, en este caso la presencia de autoanticuerpos y una mayor riqueza de síntomas a lo largo de la historia de enfermedad del paciente.

La dosis de medicación antipsicótica (1068.14 ± 414.03 vs 734.40 ± 417.46) y el número de cigarrillos día (23.29 ± 17.81 vs 17.86 ± 15.41), es superior en los pacientes con autoanticuerpos en suero. Encontramos trabajos en la literatura en la misma línea, que relacionan la presencia de autoanticuerpos con la dosis de medicación antipsicótica (Canoso et al, 1990), pero en este trabajo la asociación se observaba en los pacientes que recibían tratamiento con clorpromazina, que no se corresponde con el tratamiento principal de nuestros pacientes. Podemos sugerir que si los pacientes reciben mayores dosis de medicación antipsicótica, es porque se trata de pacientes más graves clínicamente.

Los niveles de citocinas IL-2 (69.43 ± 54.18 vs 80.43 ± 43.36) e IL-6 (2114.43 ± 955.55 vs 2412.14 ± 195.24) se encuentran disminuidos en el grupo de pacientes esquizofrénicos con autoinmunidad positiva y aunque las diferencias no son estadísticamente significativas, podemos relacionar este hallazgo con el trabajo de Ganguli (Ganguli et al, 1992). Este autor identificó en los pacientes esquizofrénicos con autoanticuerpos en suero, una disminución significativa de la producción de IL-2 in vitro, que no aparecía al tomar toda la muestra de pacientes esquizofrénicos en su totalidad. Ganguli interpretaba estos resultados distinguiendo dentro de las alteraciones inmunitarias dos tipos de marcadores, marcadores de rasgo y marcadores de estado. La mayor frecuencia de autoanticuerpos podría tratarse de un marcador de rasgo, presente en un subgrupo de pacientes esquizofrénicos en los que la inmunidad juega un papel fisiopatológico, mientras

que las alteraciones en los niveles de citocinas sería un marcador de estado, que aparece principalmente en la fase aguda de la psicosis.

Con respecto a la exploración neurocognitiva observamos que los pacientes esquizofrénicos con autoinmunidad positiva presentan un peor rendimiento de forma generalizada en todas las pruebas psicométricas, alcanzando valores estadísticamente significativos en dos pruebas, el Trail making B (257.71 ± 161.35 vs 130.31 ± 62.57 , $P = 0.04$) y errores del WCST (44.29 ± 22.79 vs 27.07 ± 30.08 , $P = 0.05$).

La prueba Trail making B aparece como la única variable con significación estadística que predice, en el grupo de pacientes esquizofrénicos, la presencia de autoanticuerpos positivos (factor $B = 0.013$). Esta prueba neurocognitiva la hemos encontrado asociada a las alteraciones inmunitarias estudiadas, tanto la disminución en los niveles de IL-6 in vitro por CMSP, como la presencia de autoanticuerpos, como un eslabón que relaciona la disfunción cognitiva con las alteraciones inmunitarias que presentan los pacientes y que no es específica de las psicosis, ya que también aparece en otras enfermedades con alteraciones del sistema inmunitario (Hilsabeck et al, 2005). La prueba Trail making B nos aporta un valor añadido, de forma que es capaz de predecir la pertenencia del sujeto al grupo de pacientes esquizofrénicos que presentan autoanticuerpos en suero.

Las alteraciones inmunitarias descritas en la esquizofrenia pueden por sí mismas, promover el desarrollo y/o mantenimiento de los fenómenos autoinmunes. Es decir, podemos relacionar el aumento de los niveles séricos de IL-6 en suero de pacientes esquizofrénicos, con el aumento de anticuerpos. Una de las principales funciones de esta citocina es activar a las células B para la síntesis de anticuerpos, por lo que altos niveles de IL-6 dará lugar a un aumento de la respuesta inmune humoral, con el consecuente aumento de anticuerpos. Interleucina-6 media la exacerbación de enfermedades autoinmunes en el SNC, refuerza la síntesis local de inmunoglobulinas en el SNC y promueve alteraciones en la BHE (Jones et al, 2005), funciones que pueden estar relacionadas con la patogenia de la esquizofrenia.

En la literatura encontramos trabajos realizados en otras enfermedades, como son las de tipo autoinmune y las enfermedades infecciosas, cuyo objeto de estudio es la relación entre aspectos cognitivos y la actividad inmunitaria de los sujetos, mediante tests estandarizados, documentando la presencia de alteraciones neuropsicológicas en pacientes con enfermedades autoinmunes. Además de las citocinas como mediadoras, crece la evidencia del papel que juegan los autoanticuerpos, de forma directa o indirectamente, en la disfunción cognitiva que presentan los pacientes con enfermedades de tipo autoinmune, aunque la patogénesis de tales alteraciones no está clara. Esta evolución queda plasmada en los trabajos de Hanly (Hanly et al 1993, 1994, 1999 y 2005) realizados sobre pacientes con LES; en los primeros trabajos rechazaba la hipótesis de que los autoanticuerpos fueran los responsables de las alteraciones en la función cognitiva que presentaban los pacientes, mientras que en 1999 sus resultados mostraban la presencia de un deterioro cognitivo sutil en aquellos pacientes con altos niveles de anticuerpos anticardiolipina persistentes. Este autor defiende una etiología multifactorial de las alteraciones neuropsiquiátricas del LES, donde participa el sistema inmunitario a través de las citocinas y los anticuerpos, concretamente la síntesis intracerebral de citocinas y los autoanticuerpos frente a antígenos cerebrales, junto a otros factores como el daño en los vasos intracerebrales, los ribosomas y las proteínas asociadas a fosfolípidos (Hanly 2005).

Otros trabajos también observaron una relación entre niveles de anticuerpos y deterioro cognitivo (Menon et al, 1999; Leritz et al; 2002; Sanna et al, 2002 y Mc Laurin et al, 2005).

Menon y colaboradores investigaron de forma longitudinal la relación entre niveles de anticuerpos anticardiolipina y el rendimiento en ciertos tests neuropsicológicos en pacientes con LES. Cuarenta y cinco pacientes con LES son estudiados a nivel neurocognitivo en dos evaluaciones separadas entre 12 y 18 meses, junto a un estudio de niveles séricos de anticuerpos anticardiolipina y anticuerpos anti-dsDNA. Los tests cognitivos incluían la Escala Weschler de inteligencia para adultos, Trail making, Stroop, Test de memoria no verbal y Test de fluidez verbal. Los resultados mostraron que los pacientes con niveles elevados de forma persistente de anticuerpos anticardiolipina obtenían peores puntuaciones en los tests neuropsicológicos, comparado con los pacientes cuyos niveles de autoanticuerpos son menores. Sugieren que un daño difuso neurológico y

un funcionamiento pobre cognitivo puedan estar relacionados con altos niveles de anticuerpos anticardiolipina (Menon et al, 1999).

Leritz y colaboradores compararon el funcionamiento cognitivo de grupos de pacientes con lupus, sin afectación cerebral, que son positivos al anticuerpo anticoagulante lúpico, frente a pacientes con el anticuerpo negativo. Iniciaron el estudio 56 pacientes, de los cuales completaron el seguimiento 17. Los tests neuropsicológicos realizados fueron el Mini mental, Test de fluidez verbal espontanea y categorías, Test revisado de aprendizaje verbal de Hopkins, Test del dibujo del reloj, Trail making y Test breve de atención. Los resultados sugerían que los pacientes con autoanticuerpos presentaban mayor daño en las tareas cognitivas correspondientes a la atención, concentración y capacidad visoespacial. Observaron una correlación negativa entre niveles elevados de anticuerpo anticoagulante lúpico y medidas de memoria y fluidez verbal (Leritz et al, 2002).

Sanna estudió la prevalencia de diferentes síndromes neuropsiquiátricos en pacientes con LES y su correlación con la presencia de anticuerpos antifosfolípido. Cuarenta y siete pacientes fueron sometidos a una evaluación cognitiva, a través de varias pruebas de evaluación psicométrica: Trail making, subtests de números y letras de la Escala de inteligencia de adultos de Wechsler, figura compleja de Rey, Test de fluidez verbal (FAS y categorías), Digit symbol y Stroop. Los autoanticuerpos estudiados fueron el anticuerpo anticardiolipina, anticoagulante lúpico, anticuerpos antinucleares, anti-dsDNA y anticuerpos anti-ENAs. De los 47 pacientes, 35 de ellos fueron diagnosticados de daño cognitivo. El anticuerpo anticoagulante lúpico se encontró con mayor frecuencia en pacientes con alteraciones cognitivas, sin hallar correlación con los otros autoanticuerpos estudiados (Sanna et al, 2002).

Según McLaurin tras estudiar durante 4 meses a 123 pacientes con LES, los factores asociados de forma significativa a deterioro cognitivo fueron la presencia positiva de autoanticuerpos antifosfolípido, el uso de prednisona, padecer una diabetes asociada, puntuaciones altas en depresión y el menor nivel educativo (McLaurin et al 2005).

Un estudio que describe una asociación temporal entre los niveles de autoanticuerpos y el deterioro cognitivo, es el estudio del caso de un paciente afecto de LES, con altos títulos de anticuerpos anticardiolipina, que tras tratamiento con rayos ultravioleta durante 8 meses, presentó una disminución de los niveles de anticuerpos, dando

lugar a la desaparición de los síntomas clínicos, así como a las alteraciones cognitivas que presentaba el sujeto (McGrath, 2005).

En contraposición a estos resultados, el trabajo de Emori no halló relación entre los déficits cognitivos hallados y la presencia o ausencia de autoanticuerpos. Estudiaron la disfunción cognitiva en pacientes con LES en una muestra compuesta por 21 pacientes y 17 sujetos control, a través de varias pruebas cognitivas y su relación con la presencia de anticuerpos antifosfolípido. Los pacientes con LES puntuaron peor en la Escala de Weschler y el Trail making frente a sujetos control, pero no se relacionó con la presencia de anticuerpos (Emori et al, 2005).

No es el LES la única enfermedad autoinmune estudiada, otras enfermedades de tipo autoinmune cuyos pacientes presentaban disfunciones cognitivas, que se han relacionado con la presencia de niveles altos de autoanticuerpos son: la artritis reumatoide (Appenzeller et al, 2004), pacientes con ANCA positivos (Mattioli et al, 2002) y síndrome antifosfolípido (Jacobson et al, 1999).

Todos estos estudios nos relacionan la presencia de autoanticuerpos con déficit cognitivos en pacientes con enfermedades de tipo autoinmune. En nuestro trabajo hemos hallado también una relación entre la presencia de autoanticuerpos y bajo rendimiento a nivel cognitivo, evaluado con el test Trail making B y errores del WCST, en pacientes afectos de esquizofrenia. La presencia de esta similitud entre la esquizofrenia y las enfermedades de tipo autoinmune nos recuerda el papel que juega la inmunidad, como mediadora de las alteraciones en el sistema nervioso, en al menos un subgrupo de pacientes con esquizofrenia. Nuestro hallazgo va en consonancia con una línea de investigación actual centrada en buscar relaciones entre la enfermedad mental, un proceso infeccioso vírico del sistema nervioso central (a través de medidas de inmunoglobulinas G en sangre de sujetos afectos) y déficit cognitivos presentes en dichos pacientes. En este sentido versan los trabajos de Dickerson sobre esquizofrenia y trastorno bipolar. En su estudio realizado sobre pacientes esquizofrénicos, halló una asociación estadísticamente significativa entre evidencia serológica de infección (a través de la presencia de autoanticuerpos positivos al virus HSV-1) y alteraciones en la memoria inmediata. Los déficits hallados eran similares a aquellos que presentaban individuos sanos, recuperados de encefalitis por HSV-1. Concluye que la replicación viral provoca daño neuronal en regiones como el lóbulo

temporal, sistema límbico y lóbulo parietal, regiones asociadas a anormalidades en individuos con esquizofrenia (Dickerson et al 2003). En el caso de los pacientes bipolares, al estudiar a 117 pacientes bipolares ambulatorios, frente a 100 sujetos control, halló nuevamente una relación entre evidencia serológica de infección por HSV-1 y daño cognitivo, concretamente déficits en la memoria verbal inmediata. La relación se asociaba de forma significativa y positiva con edad aumentada y edad de inicio del trastorno afectivo, e inversamente con los años de educación (Dickerson et al 2004).

En el caso de los pacientes bipolares que presentan autoanticuerpos en suero frente a los pacientes que no los presentan, encontramos diferencias significativas en la edad de la primera crisis, más precoz en el grupo de autoinmunidad positiva (18.25 ± 3.86 vs 27.80 ± 9.47 , $P = 0.05$) y en la dosis diaria de biperideno, superior en los pacientes con autoinmunidad positiva (2.00 ± 2.83 vs 0.39 ± 1.50 , $P = 0.04$). La presencia de diferencias estadísticamente significativas tiene mucho valor, dado el tamaño de las muestras que comparamos (15 pacientes bipolares con autoinmunidad negativa, frente a 4 con autoinmunidad positiva). En la muestra inicial, al comparar los dos grupos de pacientes entre sí, pacientes esquizofrénicos frente a pacientes bipolares no existían diferencias significativas en la edad de inicio de la enfermedad. Sin embargo cuando dividimos la muestra en subgrupos según la autoinmunidad, sí aparecen diferencias significativas en la edad de inicio, de forma que los pacientes con autoinmunidad positiva, tanto al comparar los pacientes esquizofrénicos entre sí, como los pacientes bipolares entre sí, presentan una edad de inicio de la enfermedad más precoz. Es decir, la edad de inicio precoz es un dato que se replica, tanto en pacientes esquizofrénicos, como en pacientes bipolares, con autoanticuerpos positivos y se relaciona con mal pronóstico de la enfermedad. Lo mismo ocurre con la edad de los sujetos. Los pacientes bipolares con autoinmunidad positiva, al igual que ocurría con los pacientes esquizofrénicos, se caracterizan por ser de menor edad, que los pacientes bipolares con autoinmunidad negativa (33.50 ± 7.59 , vs 40.40 ± 11.19), lo cual corrobora en nuestro estudio que las alteraciones inmunitarias no se deben atribuir a la edad.

A nivel clínico, apenas hallamos diferencias en las puntuaciones de las subescalas y dimensiones de la Escala PANSS y cuestionario SCAN, al comparar los pacientes bipolares

según la variable de agrupación autoinmunidad. Esto nos indica que los pacientes bipolares no presentan características clínicas diferentes según su pertenencia al grupo de autoinmunidad.

En lo que respecta al tratamiento antipsicótico, los pacientes con autoinmunidad positiva recibían dosis de medicación antipsicótica menor que los bipolares con autoinmunidad negativa (281.25 ± 293.95 vs 363.25 ± 421.30); de estos resultados deducimos que no podemos atribuir la presencia de autoanticuerpos, a la dosis de medicación antipsicótica que reciben los pacientes.

La concentración de citocinas en cultivo de células mononucleares in vitro tras estimulación con un agente mitógeno, en nuestro estudio aparece aumentada en los pacientes bipolares con autoinmunidad positiva, frente al grupo de autoinmunidad negativa (101.75 ± 24.06 vs 86.00 ± 39.11) (IL-2 e IL-6). Según nuestra hipótesis de trabajo, esperábamos encontrar los niveles de citocinas disminuidos, como marcador de actividad inmunitaria en estos pacientes; principalmente atribuimos esta discrepancia a que nuestros pacientes bipolares se encontraban en fase de remisión de la enfermedad, aunque no podemos olvidar el tamaño escaso de la muestra. También encontramos aumentada la proliferación celular tras estimulación con agentes mitógenos (156.00 ± 2.83 vs 139.78 ± 70.90). Con respecto a la proliferación celular encontramos resultados discordantes según los trabajos revisados. Algunos autores hallan una disminución de la proliferación celular in vitro en pacientes bipolares en fase de manía aguda (Kronfol et al, 1988), mientras que otros observan un aumento de la proliferación celular tras estimulación con fitohemaglutinina, encontrándose también sus pacientes en fase de manía aguda (Tsai et al, 1999).

A nivel cognitivo no hallamos diferencias estadísticamente significativas entre pacientes bipolares con autoinmunidad positiva, frente a los pacientes bipolares con autoinmunidad negativa.

En el grupo de pacientes bipolares no aparece ninguna variable significativa como predictora de la pertenencia al grupo de autoinmunidad.

Podemos resumir este apartado con el hallazgo de que los pacientes esquizofrénicos con una mayor prevalencia de autoanticuerpos presentan una mayor duración de la

enfermedad y un peor rendimiento en el test Trail making B. Consideramos éste como el cuarto hallazgo relevante de nuestro estudio. Este test se perfila como un instrumento útil, capaz de predecir si un paciente va a pertenecer al grupo de autoinmunidad positiva. A través de la presencia de anticuerpos en suero de los pacientes esquizofrénicos y de la neurocognición, encontramos nuevas interrelaciones entre el sistema inmune y el sistema nervioso central.

En los pacientes bipolares no hemos sido capaces de replicar este hallazgo. El dato más significativo que podemos informar es la presencia de una edad de la primera crisis más precoz en el grupo de pacientes con autoanticuerpos positivos. Atribuimos la ausencia de resultados significativos al tamaño muestral reducido.

5.4 ESTUDIO DE LA RESPUESTA PROLIFERATIVA DE CMSP

El cuarto objetivo consiste en el estudio de la respuesta proliferativa de CMSP, de pacientes esquizofrénicos y bipolares tipo I, durante la fase de remisión, tras estimulación con un agente mitógeno, la fitohemaglutinina.

No hemos hallado diferencias estadísticamente significativas en la respuesta proliferativa de los linfocitos tras estimulación con agentes mitógenos, al comparar los grupos de estudio entre sí. La ausencia de significación estadística puede atribuirse al tamaño pequeño de la muestra de los grupos de estudio (9 pacientes con esquizofrenia, 11 pacientes bipolares y 10 sujetos control).

Si observamos los valores medios, hallamos que los pacientes presentan un aumento de la respuesta proliferativa in vitro de células mononucleares, frente al grupo control. Según nuestra hipótesis de trabajo esperábamos encontrar una disminución de la respuesta proliferativa en los pacientes, atribuyendo la falta de concordancia de nuestro resultado, al estado clínico que presentan nuestros pacientes, todos ellos en fase de remisión de la enfermedad.

En la bibliografía consultada encontramos resultados discordantes, tanto en pacientes esquizofrénicos, como en pacientes bipolares.

En pacientes esquizofrénicos, Villemain et al (1989) no hallaron diferencias en la respuesta proliferativa; el trabajo de Monteleone et al (1991) encontró una disminución en pacientes esquizofrénicos, frente a sujetos sanos, los trabajos de Leideman RR & Prilipko LL (1978) y Vantanian et al (1978) también encontraron una disminución de la respuesta proliferativa en pacientes esquizofrénicos sin tratamiento antipsicótico; y el trabajo de Müller et al (1991) observó un aumento de la respuesta proliferativa de las CMSP.

En pacientes bipolares encontramos los trabajos de Kronfol y Tsai. El trabajo de Kronfol informó de una disminución significativa de la proliferación in vitro de CMSP en 11 pacientes con manía aguda, al comparar frente a 22 pacientes con esquizofrenia aguda y 37 controles (Kronfol et al, 1988); mientras que el trabajo de Tsai realizado en 23 pacientes bipolares en fase de manía aguda, frente al mismo número de sujetos control, observó un aumento de la proliferación celular tras estimulación con fitohemaglutinina (Tsai et al, 1999).

Se requieren nuevos estudios en distintas fases de la enfermedad y sobre muestras amplias de pacientes, para dilucidar la respuesta proliferativa de CMSP en los trastornos psicóticos.

5.5 LIMITACIONES DEL ESTUDIO

- La ausencia de datos cognitivos relativos a los sujetos control:

Esta limitación se intentó subsanar en parte con el empleo de tablas normalizadas para población general adaptadas a nuestro entorno. Disponer de estos datos, nos aportaría información relevante acerca de las relaciones entre sistema nervioso y sistema inmune desde la neurocognición en individuos sanos, para posteriormente abordar su estudio en diversas enfermedades, como los trastornos psiquiátricos.

- El tamaño limitado de los grupos de estudio:

Ha sido costoso conseguir datos de inmunidad de todos los pacientes, dando lugar a una disminución progresiva del tamaño muestral, que al procesar los datos ha dificultado el logro de significación estadística en algunos análisis realizados y ha permitido posibles errores de tipo II.

- La falta de control del tratamiento con litio:

En nuestro trabajo no hemos controlado la dosis de litio que recibe cada paciente, concretamente en el grupo de pacientes bipolares tipo I (en nuestra muestra el 60% de los pacientes reciben tratamiento con litio). La falta de consistencia en los trabajos acerca del papel inmunomodulador del litio (Rapaport y Manji, 2001; Maes et al, 1999 y Hinze-Selch, 2002), recomiendan la necesidad de controlar esta medicación al abordar el estudio de la función inmunitaria en las psicosis.

5.6 ORIENTACIONES FUTURAS

Sería interesante en un futuro, dirigir estudios centrados en las alteraciones inmunitarias de los pacientes psicóticos, que incluyan:

1. Muestras amplias de pacientes psicóticos, de diferentes entidades nosológicas, con el fin de caracterizar más específicamente al subgrupo de pacientes en los que la inmunidad juega un papel relevante, de cara al diagnóstico y pronóstico de la enfermedad.
2. Una evaluación completa de la función cognitiva de los sujetos, tanto de los pacientes como de los sujetos sanos. Dados los hallazgos de nuestro estudio, queda pendiente de aclarar si el deterioro observado en la prueba Trail making B, es específico de los pacientes esquizofrénicos en quienes la inmunidad juega

un papel en la patogenia de la enfermedad, o si por el contrario, el deterioro cognitivo se extiende al resto de funciones.

3. Estudios longitudinales a largo plazo, que abarquen ambas fases de la enfermedad, la fase aguda y la fase de estabilización clínica. Conocer los cambios que se producen en la actividad inmunitaria de los pacientes, entre la fase aguda y la fase de remisión, nos ayudará a dilucidar los mecanismos patogénicos de la enfermedad.
4. Estudios de comorbilidad entre las enfermedades autoinmunes y las enfermedades psicóticas. La presencia de alteraciones inmunitarias en las psicosis y de alteraciones cognitivas en las enfermedades autoinmunes, nos alienta a seguir investigando las relaciones entre ambas enfermedades y nos recuerda la necesidad de controlar los aspectos inmunitarios en las psicosis y la función neurocognitiva en las enfermedades autoinmunes.
5. Profundizar en el estudio de los mecanismos genéticos y moleculares implicados en la respuesta inmune, el neurodesarrollo y el funcionamiento cognitivo en pacientes esquizofrénicos y bipolares (Mata et al, 2006; Tabarés-Seisdedos et al, 2006)

Desde nuestro punto de vista la Psiconeuroinmunología puede aportar:

Nuevos enfoques en la investigación etiopatológica de las enfermedades mentales, donde se tenga en cuenta el papel fundamental de la inmunidad. Es necesario el uso de estrategias de investigación multidisciplinarias, que integren factores genéticos, del neurodesarrollo, ambientales, inmunes y neuropsicológicos, en el estudio de las psicosis. Si la esquizofrenia es un trastorno heterogéneo en su manifestación, es más lógico pensar en una etiología multifactorial, más que en una única causa, sin embargo la definición de un subgrupo con una fisiopatología inmunológica, será el primer paso para identificar un mecanismo causal.

Implicaciones en el diagnóstico: El estudio de las alteraciones inmunitarias en los trastornos psiquiátricos nos permitirá categorizar dichos hallazgos inmunológicos, con el objetivo de identificar subgrupos clínicos dentro de la heterogeneidad de los trastornos psiquiátricos. Concretamente su utilidad debe ir dirigida hacia el diagnóstico precoz de ese subgrupo de pacientes psicóticos, caracterizados con un pronóstico más grave y un mayor deterioro cognitivo e incluso la posibilidad de identificar marcadores biológicos de tipo inmune de evolución y pronóstico en las psicosis.

Posibilidades terapéuticas nuevas, en complemento a las terapias médicas convencionales, bien que actúen a través del sistema inmune, mediante agentes inmunomodulatorios en pacientes esquizofrénicos, como postula Kipnis (Kipnis et al, 2004), bien dirigidas hacia un cambio en el comportamiento. Este autor ha llegado a especular la posibilidad de una vacuna en la lucha contra la disfunción cognitiva, tanto en enfermedades psiquiátricas, como en demencias, a través de la inmunidad. Los resultados de su estudio, en modelos animales, muestran que la integridad del sistema inmune juega un papel primordial en el funcionamiento cognitivo, de forma que la alteración del sistema inmune, da lugar a un daño cognitivo, el cual puede ser revertido con la restauración de células T. Apuestan por una vacunación no sólo de uso preventivo, sino como terapia en pacientes crónicos, en los cuales cualquier intervención resulta beneficiosa. Aunque altamente especulativo, no deja de ser un hallazgo a añadir en el campo emergente de la Psiconeuroinmunología.

VI CONCLUSIONES

- 1. Los pacientes esquizofrénicos, durante la fase de remisión de los síntomas psicóticos agudos y los pacientes bipolares, durante la fase de eutimia, no presentaron alteraciones en la expresión de IL-2 e IL-6.**
- 2. En los pacientes esquizofrénicos se encontraron asociaciones entre la disminución de la producción in vitro de IL-2 e IL-6 por células mononucleares de sangre periférica con la edad avanzada, con el sexo femenino, con una mayor presencia de clínica afectiva maniaca y con un peor rendimiento cognitivo en pruebas clásicamente atencionales.**
- 3. En los pacientes bipolares se encontró una asociación entre la disminución in vitro de IL-2 y la puntuación total del cuestionario SCAN.**
- 4. El perfil característico asociado a la presencia de alteraciones inmunitarias, sugiere que el subgrupo de pacientes esquizofrénicos con alteraciones en el sistema inmune son aquellos de peor pronóstico, determinado por la edad de inicio precoz y un peor rendimiento en ciertas pruebas neurocognitivas. A través de la hipótesis del neurodesarrollo podemos relacionar la alteración del sistema inmune con un desarrollo anómalo del sistema nervioso.**
- 5. En los pacientes esquizofrénicos los niveles de IL-6, junto a los años de escolarización, fueron capaces de predecir un porcentaje alto de la varianza de ambas tareas cognitivas, Trail making B y Stroop 3, descartando el efecto de la edad, duración de la enfermedad y consumo de tabaco.**
- 6. No se encontraron asociaciones entre la medicación antipsicótica y los niveles de citocinas de los pacientes. También se descartó el efecto de la medicación antiparkinsoniana.**

- 7. Los pacientes esquizofrénicos presentaron con frecuencia autoanticuerpos muy prevalentes en la enfermedad autoinmune, tales como los anticuerpos antiB₂glicoproteína, tipo Ig M.**
- 8. Los pacientes esquizofrénicos que presentaron autoanticuerpos se caracterizaron por una mayor duración de la enfermedad, una edad del primer episodio más precoz y presentaron un peor rendimiento en las tareas neurocognitivas Trail making B y errores del WCST. El Trail making B se mostró en nuestro estudio como una prueba neurocognitiva que fue capaz de predecir la presencia de autoanticuerpos en este grupo de pacientes.**
- 9. Los pacientes bipolares con autoanticuerpos positivos también se caracterizaron por presentar una edad del primer episodio más precoz.**
- 10. El conjunto de los pacientes esquizofrénicos y bipolares no presentaron diferencias en la respuesta proliferativa de células mononucleares de sangre periférica, tras estimulación con fitohemaglutinina, frente a sujetos sanos.**

VII BIBLIOGRAFÍA

- Abbott RJ, Bolderson I, Gruer PJK. Assessment of an immunoassay for interferon-alpha in cerebrospinal fluid as a diagnostic aid in infections of the central nervous system. *J Infect Dis* 1987;15:153-160.

- Ader R, Felten D, Cohen N. Interactions between the brain and the immune system. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1990;30:561-602.

- Akiyama K. Serum levels of soluble IL-2 receptor alfa, IL-6 and IL-1 receptor antagonist in schizophrenia before and during neuroleptic administration. *Schizophrenia Research* 1999;37:97-106.

- Akiyoshi M, Shimizu Y and Saito M. Interleukin-1increases norepinephrine turnover in the spleen and lung in rats. *Biochem Biophys Res Comm*1990;173:1266-1270.

- Alonso R, Chaudieu I, Diorio J et al. Interleukin-2 modulates evoked release of (3H) dopamine in rat cultured mesencephalic cells. *J Neurochem* 1993; 61:1284-1290

- Altamura AC, Bassetti R, Bocchio L et al. Season of birth and inflammatory response system in schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology&Biological Psychiatry* 2003;27:879-880.

- Angermeyer MC and Kuhn L. Gender differences in age at onset of schizophrenia: An overview. *European Archives of Psychiatry and Neurological Science* 1988;116:293-307.

- Angermeyer MC, Kuhn L and Goldstein J. Gender and the course of schizophrenia: Differences in treated outcomes. *Schizophrenia Bulletin* 1990;16:293-307.

- Appenzeller S, Bertolo MB, Costallat LT. Cognitive impairment in rheumatoid arthritis. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2004;26:339-43.

- Araujo DM, Lapchak PA, Collier B and Quirion R. Localization of interleukin-2 immunoreactivity and interleukin-2 receptors in the brain: interaction with the cholinergic system. *Brain Res* 1989;498:257-266.

- Arolt V, Rothermundt M, Wandinger KP and Kirchner H. Decreased in vitro production of interferon-gamma and interleukin-2 in whole blood of patients with schizophrenia during treatment. *Molecular Psychiatry* 2000;5:150-158.

- Ashdown H, Dumont Y, Ng M et al. The role of cytokines in mediating effects of prenatal infection on the fetus: implications for schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2006;11:47-55.

- Babulas V, Factor-Litvak P, Goetz R et al. Prenatal exposure to maternal genital and reproductive infections and adult schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2006;163:927-929.

- Baker I, Masserano J, Wyatt RJ. Serum cytokine concentrations in patients with schizophrenia. *Schizophrenia research* 1996;20:199-203.

- Balanzá V, Tabarés R, Salazar J et al. Autoanticuerpos, preferencia manual y sintomatología en los pacientes psicóticos. *Psiquiatría Biológica* 1998;5:104-108.

- Balanzá-Martínez V, Tabarés-Seisdedos R, Selva-Vera G et al. Persistent cognitive dysfunctions in bipolar disorder and schizophrenic patients: a 3-year follow-up study. *Psychother Psychosom* 2005;74:113-9.

- Banks WA, Kastin AJ, Durham DA. Bidirectional transport of interleukin-1 alpha across the blood-brain-barrier. *Brain Res Bull* 1989;23:433-437.

- Baron M, Stern M, Auavi R & Witz IP. Tissue-binding factor in schizophrenic sera: a clinical and genetic study. *Biological Psychiatry* 1977;12:199-216

- Bernton EW, Beach JE, Holaday JW et al. Release of multiple hormones by a direct action of interleukin-1 on pituitary cells. *Science* 1987;238:519-521.

- Besedovsky H, del Rey A, Sorkin E et al. Cytokines as modulators of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1991;40:613-618.

- Bessler H, Levental Z, Karp L et al. Cytokine production in drug-free and neuroleptic-treated schizophrenic patients. *Biol Psychiatry* 1995;38:297-302.

- Boehme DH, Cottrell JC, Dohan FC & Hillegass LM. Fluorescent antibody studies of immunoglobulin binding by brain tissue. *Archives of General Psychiatry* 1973;28:202-207.

- Borda T, Perez Rivera R, Joensen L et al. Antibodies against cerebral M1 cholinergic muscarinic receptor from schizophrenic patients: molecular interaction. *J Immunol* 2002;168:3667-74.

- Borda T, Gomez R, Berria MI and Sterin-Borda L. Antibodies against astrocyte M1 and M2 muscarinic cholinceptor from schizophrenic patients' sera. *Glia* 2004;45:144-54.

- Boufidou F, Nikolaou C, Alevizos B et al. Cytokine production in bipolar affective disorder patients under lithium treatment. *J Affect Disord* 2004;82:309-13.

- Boyum A. A one stage procedure for isolation of granulocytes and lymphocytes from human blood. General sedimentation properties of white blood cells in a 1g gravity field. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 1968;97:51-76.

- Breder Cd, Saper CB. Interleukin 1B-like immunoreactive innervation in the human central nervous system. *Soc Neurosci* 1989;15:715.

- Brown AS, Begg MD, Gravenstein S et al. Serologic evidence of prenatal influenza in the etiology of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2004;61:774-780.

- Buenz EJ, Rodríguez M y Howe CL. Disrupted spatial memory is a consequence of picornavirus infection. *Neurobiology of Disease* 2006;24:266-273.

- Buka SL, Tsuang MT, Torrey EF et al. Maternal infections and subsequent psychosis among offspring. *Archives of General Psychiatry* 2001(a);58:1032-1037

- Buka SL, Tsuang MT, Torrey EF et al. Maternal cytokine levels during pregnancy and adult psychosis. *Brain, Behavior, and Immunity* 2001(b);15:411-420.

- Butzlaff AM and Hooley JM. Expressed emotion and psychiatric relapse. *Archives of General Psychiatry* 1998;55:547-552.

- Canoso RT, de Oliveira RM, Nixon RA. Neuroleptic-associated autoantibodies a prevalence study. *Biol Psychiatry* 1990;27:863-870.

- Casar C, Artamendi M, Gutierrez M et al. Neuropsychological deficits, obstetric complications and premorbid adjustment in patients with the first psychotic episode. *Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr Cienc* 1997;25(5):303-7.

- Casato M, Saadoun D, Marchetti A et al. Central nervous system involvement in hepatitis C virus cryoglobulinemia vasculitis: a multicenter case-control study using magnetic resonante imaging and neuropsychological tests. *J Rheumatol* 2005;32:484-8

- Cazzullo CL, Scarone S, Grassi B et al. Cytokines production in chronic schizophrenia patients with or without paranoid behaviour. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1998;22:947-57

- Cazzullo CL, Sachetti E, Galluzzo A et al. Cytokine profiles in drug-naive schizophrenic patients. *Schizophrenia Research* 2001;47:293-298.

- Cazzullo CL, Sacchetti E, Galluzzo A et al. Cytokine profiles in schizophrenic patients treated with risperidone: a 3 month follow-up study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2002;26:33-9.

- Cazzullo CL, Trabattoni D, Saresella M et al. Research on Psychoimmunology. *World J Biol Psychiatry* 2003;4:119-123.

- Chengappa KNR, Carpenter AB, Keshavan MS et al. Elevated IGG and IGM anticardiolipin antibodies in a subgroup of medicated and unmedicated schizophrenic patients. *Biol Psychiatry* 1991;30:731-735.

- Chengappa K, Yang Z, Schurin G et al. Antibodies to D2 receptor in neuroleptic-naive schizophrenic patients. *Biol Psychiatry* 1993;33(Suppl.):97A.

- Childers SE and Harding CM. Gender, premorbid social functioning, and long-term outcome in DSM-III schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 1990;16:309-318.

- Cotter DR, Pariante CM and Everall IP. Glial cell abnormalities in major psychiatric disorders: the evidence and implications. *Brain Res Bull* 2001;55:585-595.

- Crow TJ. Prenatal exposure to influenza as a cause of schizophrenia. *British Journal of Psychiatry* 1994;164:588-592.

- Cózar R y Macías E. Ansiolíticos e hipnóticos. En: Cámara JM, Dualde F (eds). *Manual de Psicofarmacoterapia*. Madrid: You & Us, 2001, pp. 1-27.

- Daban C, Martinez-Aran A, Torrent C et al. Specificity of cognitive deficits in bipolar disorder versus schizophrenia. A systematic review. *Psychother Psychosom* 2006;75:72-84.

- DeLisi LE, King AC & Targum S. Serum immunoglobulin concentration in patients admitted to an acute psychiatric inpatient service. *British Journal of Psychiatry* 1984;145:661-666.

- Denicoff KD, Rubinoff DR, Papa MZ et al. The neuropsychiatric effects of treatment with interleukin-2 and lymphokine-activated killer cells. *Ann Internal Med* 1987;107:293-300

- Dickerson FB, Boronow JJ, Stallings et al. Association of serum antibodies to herpes simplex virus 1 with cognitive deficits in individuals with schizophrenia. *Archives of General Psychiatry* 2003;60:466-472.

- Dickerson FB, Boronow JJ, Stallings C et al. Infection with herpes simplex virus type 1 is associated with cognitive deficits in bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2004;55:588-59.

- Dinarello CA & Mier JW. Lymphokines. *N Engl J Med* 1987;317:940-945.

- Dunn AJ. Endotoxin-induced activation of cerebral catecholamine and serotonin metabolism: comparison with interleukin-1. *J Pharmacol Exp Ther* 1992;261:964-969.

- Eaton WW, Hayward C, Ram R. Schizophrenia and arthritis: a review. *Schizophr Res* 1992;6:181-192.

- Eaton WW, Mortensen PB, Agerbo E et al. Coeliac disease and schizophrenia: population based case control study with linkage of Danish national registers. *BMJ* 2004;328:438-439.

- Eaton WW, Byrne M, Ewald H et al. Association of schizophrenia and autoimmune diseases: linkage of danish national registers. *Am J psychiatry* 2006;163:521-528.

- Emori A, Matsushima E, Aihara O et al. Cognitive dysfunction in systemic lupus erythematosus. *Psychiatry Clin Neurosci* 2005;59:584-9.

- Endicott J, Andreasen N, Spitzer R. *Family History Research Diagnostic Criteria*, 3rd ed. New York: New York State Psychiatric Institute, Biometrics Research, 1978.

- Erbagci AB, Herken H, Koyluoglu O et al. Serum IL-1beta, sIL-2R, IL-6, IL-8 and TNF-alpha in schizophrenic patients, relation with symptomatology and responsiveness to risperidone treatment. *Mediators Inflamm* 2001;10:109-15.

- Felten DL & Felten SY. Immune interactions with specific neural structures. *Brain Behav Immun* 1987;1:287-289.

- Fessel WJ. The antibrain factors in psychiatric patients sera. *Archives of General Psychiatry* 1963;8:614-621.

- Forton DM, Thomas HC, Murphy CA et al. Hepatitis C and cognitive impairment in a cohort of patients with mild liver disease. *Hepatology* 2002;35:433-439.

- Forton DM, Allsop JM, Cox IJ et al. A review of cognitive impairment and cerebral metabolite abnormalities in patients with hepatitis C infection. *AIDS* 2005;19:S53-S63.

- Forton DM, Taylor-Robinson SD and Thomas HC. Central nervous system changes in hepatitis C virus infection. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 2006;18:333-338.

- Freidin M, Bennett MVL, Kessler JA et al. Cultured sympathetic neurons synthesize and release the cytokine interleukin-1B. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992;89:10440-10443.

- Frommberger UH, Bauer J, Haselbauer P et al. Interleukin-6 plasma levels in depression and schizophrenia: comparison between the acute state and after remission. *Eur Arch Psychiatry clin Neurosci* 1997;247:228-233.

- Ganguli R, Rabin BS, Kelly RH et al. Clinical and laboratory evidence of autoimmunity in acute schizophrenia. *Ann NY Acad Sci* 1987;496:676.

- Ganguli R, Rabin BS, Brar JS. Antinuclear and gastric parietal cell autoantibodies in schizophrenic patients. *Biol Psychiatry* 1992;32:735-738.

- Ganguli R, Brar JS, Chengappa KNR et al. Autoimmunity in schizophrenia: A review of recent findings. *Annals of Medicine* 1993;25:489-496.

- Ganguli R, Yang Z, Shurin G et al. Serum interleukin-6 concentration in schizophrenia: Elevation associated with duration of illness. *Psychiatry research* 1994;51:1-10.

- Ganguli R, Brar JS, Chengappa KNR et al. Mitogen-stimulated interleukin-2 production in never-medicated first-episode schizophrenic patients. The influence of age at onset and negative symptoms. *Arch Gen Psychiatry* 1995;52:668-672.

- Garver DL, Tamas RL and Holcomb JA. Elevated interleukin-6 in the cerebrospinal fluid of a previously delineated schizophrenia subtype. *Neuropsychopharmacology* 2003;28:1515-20.

- Gaughran F. Soluble interleukin 2 receptor levels in acute and stable schizophrenia. *Schizophr Res* 2001;143-144 (letter)

- Gaughran F, O'Neill E, Shamp P et al. Soluble interleukin 2 receptor levels in families of people with schizophrenia. *Schizophr Res* 2002;56:235-9.

- Gaughran F. Immunity and schizophrenia: autoimmunity, cytokines, and immune responses. *International review of neurobiology* 2002; 52:275-302.

- Geddes JR, Verdoux H, Takei N et al. Individual patient data meta-analysis of the association between schizophrenia and abnormalities of pregnancy and labour. *Schizophr Res* 1997;24:161.

- Geddes JR, Verdoux H, Takei N et al. Schizophrenia and complications of pregnancy and labor: an individual patient data meta-analysis. *Schizophr Bull* 1999;25:413-23.

- Geng Y, Savage SM, Johnson LJ et al. Effects of nicotine on the immune response. I. Chronic exposure to nicotine impairs antigen receptor-mediated signal transduction in lymphocytes. *Toxicol Appl Pharmacol* 1995;135:268-278.

- Geng Y, Savage SM, Razanai-Boroujerdi S, Sopori ML. Effects of nicotine on the immune response. II. Chronic nicotine treatment induces T cell anergy. *J Immunol* 1996;156:2384-2390.

- Gilmore JH and Fredrik Jarskog L. Exposure to infection and brain development: cytokines in the pathogenesis of schizophrenia. *Schizophrenia Research letter* 1997;24:365-367.

- Gilmore JH, Fredrik Jarskog L, Vadlamudi S et al. Prenatal infection and risk for schizophrenia: IL-1beta, IL-6, and TNFalpha inhibit cortical neuron dendrite development. *Neuropsychopharmacology* 2004;29:1221-9.

- Gilvarry CM, Sham PC, Jones PB et al. Family history of autoimmune diseases in psychosis. *Schizophr Res* 1996;19:33-40.

- Gispen de Wied CC. Stress in schizophrenia: an integrative view. *European Journal of Pharmacology* 2000;405:375-384.

- Giulian D, Young DG, Woodward J et al. Interleukin-1 is an astroglial growth factor in the developing brain. *J Neurosci* 1988;8:709-14.

- Gonzalez O, Sancho JM (2005). Neuroinmunología. En: Vallejo J y Leal C, Tratado de Psiquiatría, Barcelona, Ed. Ars Medica, vol. I, p. 275-284.

- Gorwood P, Pouchot J, Vinceneux P et al. Rheumatoid arthritis and schizophrenia: a negative association at a dimensional level. *Schizophr Res* 2004;66:21-9.

- Green MF. What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? *Am J Psychiatry* 1996;153:321-30.

- Guereño MT & Diez RA. Citoquinas y psiquiatría. *Rev Arg de Psiquiatría* 2002;13:111-119.

- Haack M, Hinze-Selch D, Fenzel T et al. Plasma levels of cytokines and soluble cytokine receptors in psychiatric patients upon hospital admission: effects of confounding factors and diagnosis. *Journal of Psychiatric Research* 1999;33:407-418.

- Häfner H, an der Heiden W, Behrens S et al. Causes and consequences of the gender difference in age at onset of schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 1998;24:99-113.

- Hama T, Kushima Y, Miyamoto M et al. Interleukin-6 improves the survival of mesencephalic catecholaminergic and septal cholinergic neurons from postnatal, two-week-old rats in cultures. *Neurosci* 1991;40:445-452.

- Hanly JG, Walsh NM, Fisk JD et al. Cognitive impairment and autoantibodies in systemic lupus erythematosus. *British Journal of Rheumatology* 1993;32:291-296.

- Hanly JG, Fisk JD and Eastwood B. Brain reactive autoantibodies and cognitive impairment in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1994;3:193-199.

- Hanly JG, Hong C, Smith S and Fisk J. A prospective analysis of cognitive function and anticardiolipin antibodies in systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatism* 1999;42:728-734.

- Hanly JG. Neuropsychiatric lupus. *Rheum Dis Clin North Am* 2005;31:273-98, vi.

- Heath RG & Krupp IM. Schizophrenia as an immunologic disorder. *Archives of General Psychiatry* 1967;16:1-9.

- Heath RG, McCarron KL & O'Neil CE. Antiseptal brain antibody in IgG of schizophrenic patients. *Biological Psychiatry* 1989;25:725-733.

- Heaton RK. *The Wisconsin Card Sorting Test Manual*. Odessa: Psychological Assessment Resources, 1981.

- Henneberg A, Riedl B, Dumke HO and Kornhuber HH. T-lymphocyte subpopulations in schizophrenic patients. *Eur Arch Psychiatr Neurol Sci* 1990;239:283-284.

- Henneberg A E, Horter S & Ruffert S. Increased prevalence of antibrain antibodies in the sera from schizophrenic patients. *Schizophrenia Research* 1994;14:15-22.

- Hilsabeck RC, Hassanein TI, Ziegler Ea et al. Effect of interferon-alpha on cognitive functioning in patients with chronic hepatitis C. *J Int Neuropsychol Soc* 2005;11:16-22.

- Hinze- Selch D, Pöllmacher T. In vitro secretion in individuals with schizophrenia: Results, confounding factors, and implications for further research. *Brain, Behavior and Immunity* 2001;15:282-318.

- Hinze- Selch D. Infection, treatment and immune response in patients with bipolar disorder versus patients with major depression, schizophrenia or healthy controls. *Bipolar Disorders* 2002;4:81-83.

- Hornberg M, Arolt V, Wilke I et al. Production of interferons and lymphokines in leukocyte cultures of patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 1995;15:237-42

- Hornig M, Amsterdam JD, Kamoun M, Goodman DBP. Autoantibody disturbances in affective disorders: a function of age and gender?. *Journal of affective disorders* 1999;55:29-37.

- Hornig M, Mervis R, Hoffman K and Lipkin WI. Infectious and immune factors in neurodevelopmental damage. *Molecular Psychiatry* 2002;7:S34-S35.

- Jacobson MW, Rapport LJ, Keenan PA et al. Neuropsychological deficits associated with antiphospholipid antibodies. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 1999;21:251-264.

- Jansen LMC, Gispen-de Wied CC, Kahn RS. Selective impairments in the stress response in schizophrenic patients. *Psychopharmacology* 2000;149:319-325.

- Jones AL, Mowry BJ, Pender MP and Greer JM. Immune dysregulation and self-reactivity in schizophrenia: Do some cases of schizophrenia have an autoimmune basis?. *Immunology and Cell biology* 2005;83:9-17.

- Kabiersch A, del Rey A, Honegger CG, Besedovsky HO. Interleukin-1 induces changes in norepinephrine metabolism in the rat brain. *Brain Behav Immun* 1988;2:267-274.

- Kaminska T, Wysocka A, Marmurowska-Michalowska H et al. Investigation of serum cytokine levels and cytokine production in whole blood cultures of paranoid schizophrenic patients. Arch Immunol Ther Exp 2001;49:439-45
- Kaplan-Sadock (2004). Cerebro y conducta. En: Sinopsis de Psiquiatría. Ciencias de la conducta / Psiquiatría clínica. 9ª edición, p. 66-135.
- Katila H, Hurme M, Wahlbeck K et al. Plasma and cerebrospinal fluid interleukin-1b and interleukin-6 in hospitalized schizophrenic patients. Neuropsychobiology 1994;30:20-23.
- Katila H, Appelberg B, Hurme M and Rimón R. Plasma levels of interleukin-1beta and interleukin-6 in schizophrenia, others psychosis, and affective disorders. Schizophrenia research 1994;12:29-34.
- Kent S, Bluthé RM, Kelley KW and Dantzer R. Sickness behavior and drug development. TIPS 13:24-28.
- Kelly RH, Ganguli R & Rabin BS. Antibody to discrete area of the brain in normal individuals and patients with schizophrenia. Biological Psychiatry 1987;22:1488-1491.
- Kim CE, Kang DY, Ha KS et al. Haloperidol does not affect the level of serum-soluble interleukin-2 receptor in drug-free male schizophrenics. Biol Psychiatry 1995;38:843-845.
- Kim DJ, Kim W, Yoon SJ et al. Effect of risperidone on serum cytokines. Int J Neurosci 2001;111:11-9
- Kim SJ, Lee HJ, Koo HG et al. Impact of IL-1 receptor antagonist gene polymorphism on schizophrenia and bipolar disorder. Psychiatric Genetics 2004;14:165-167.
- Kim YK, Lee MS and Suh KY. Decreased interleukin-2 production in Korean schizophrenic patients. Biol Psychiatry 1998;43:701-704.
- Kim YK, Kim L, Lee MS. Relationships between interleukins, neurotransmitters and psychopathology in drug-free male schizophrenics. Schizophrenia Research 2000;44:165-175.
- Kim YK, Myint AM, Lee BH et al. Th1, Th2 and Th3 cytokine alteration in schizophrenia. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2004;28:1129-34.
- Kim YK, Myint AM, Lee BH et al. T-helper types 1, 2, and 3 cytokine interactions in symptomatic manic patients. Psychiatry Res 2004;129:267-72.
- Kimhy D, Harlap S, Fennig S et al. Maternal household crowding during pregnancy and the offspring's risk of schizophrenia. Schizophrenia Res 2006;86:23-29

- Kipnis J, Cohen H, Cardon M et al. T cell deficiency leads to cognitive dysfunction: Implications for therapeutic vaccination for schizophrenia and other psychiatric conditions. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101:8180-85.

- Kirch DG. Infection and autoimmunity as etiologic factors in schizophrenia: a review and reappraisal. *Schizophrenia Bulletin* 1993, vol 19 n° 2:355-370.

- Kirchner H. The interferon system as an integral part of the defense system against infections. *Antiviral Res* 1986;6:1-17.

- Kliushnik TP, Lebedeva IS, Shcherbakova IV et al. Relation between immunological and neurophysiologic markers during exacerbation of schizophrenic process. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova* 2005;105:42-5.

- Knight JG, Knight A, Menkes DB, Mullen PE. Autoantibodies against brain septal region antigens specific to unmedicated schizophrenia?. *Biol Psychiatry* 1990;28:467-474.

- Kozora E, Arciniegas DB, Filley CM et al. Cognition, MRS neurometabolites, and MRI volumetrics in non-neuropsychiatric system lupus erythematosus: preliminary data. *Cogn Behav Neurol* 2005;18:159-62.

- Kronfol Z and House D. Immune function in mania. *Biol Psychiatry* 1988;24:341-343.

- Kronfol Z, Remick D. Cytokines and the brain: Implications for clinical psychiatry. *Am J Psychiatry* 2000;157:683-694.

- Langford D & Masliah E. Crosstalk between components of the blood brain barrier and cells of the CNS in microglial activation in AIDS. *Brain Pathology* 2001;11:306-312.

- Lapchak PA. A role for interleukin-2 in the regulation of striatal dopaminergic function 1992;3:165-168.

- Leal C, Gómez-Beneyto M, De Vicente T, Sanjuán J, Tabarés R. Adaptación de la historia familiar RDC para la investigación de la morbilidad psiquiátrica en familiares de pacientes psiquiátricos. Madrid: Actas del II Congreso de la Sociedad Española de Psiquiatría Biológica, 1988.

- Leideman RR & Prilipko LL: The behavior of T lymphocytes in schizophrenia. *Birth Defects* 1978;14:365-377.

- Leritz E, Brandt J, Minor M et al. Neuropsychological functioning and its relationship to antiphospholipid antibodies in patients with systemic lupus erythematosus. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 2002;24:527-533.

- Lewine R. Reflections on Saugstad's "Social Class, Marriage and Fertility in schizophrenia". *Schizophrenia Bulletin* 1990;16:171-174.

- Lezak MD. Neuropsychological Assessment, 3rd edition. New York: Oxford University Press, 1995.
- Licinio J, Seibyl JP, Altemus M et al. Elevated CSF levels of interleukin-2 in neuroleptic-free schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 1993;150:1409-1410.
- Lin A, Kenis G, Bignotti S et al. The inflammatory response system in treatment-resistant schizophrenia: increased serum interleukin-6. *Schizophr Res* 1998;32:9-15.
- Liu HC, Yang YY, Chou YM et al. Immunologic variables in acute mania of bipolar disorder. *Journal of Neuroimmunology* 2004;150:116-122.
- Logan DG & Deodhar SD. Schizophrenia, an immunologic disorder?. *Journal of the American Medical Association* 1970;212:1703-1704.
- Luber-Narod J, Rogers J. Immune system associated antigens expressed by cells of the human central nervous system. *Neurosci Lett* 1988;94:17-22.
- McGrath H Jr. Elimination of anticardiolipin antibodies and cessation of cognitive decline in a UV-A1-irradiated systemic lupus erythematosus patient. *Lupus* 2005;14:859-61.
- McLaurin EY, Holliday SL, Williams P and Brey RL. Predictors of cognitive dysfunction in patients with systemic lupus erythematosus. *Neurology* 2005;64:297-303.
- Maes M, Meltzer HY, Bosmans E. Immune-inflammatory markers in schizophrenia: comparison to normal controls and effects of clozapine. *Acta Psychiatr Scand* 1994;89:346-351.
- Maes M, Meltzer HY, Buckley P et al. Plasma-soluble interleukin-2 and transferrin receptor in schizophrenia and major depression. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1995 (a) ;244:325-329.
- Maes M, Bosmans E, Calabrese J et al. Interleukin-2 and interleukin-6 in schizophrenia and mania: effects of neuroleptics and mood stabilizers. *J Psychiat Res* 1995 (b) ;29:141-152.
- Maes M, Bosmans E, Kenis G et al. In vivo immunomodulatory effects of clozapine in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 1997; 26: 221-225.
- Maes M, Chiavetto L, Bignotti S et al. Effects of atypical antipsychotics on the inflammatory response system in schizophrenic patients resistant to treatment with typical neuroleptics. *Eur Neuropsychopharmacol* 2000;10:119-124.
- Maes M, Bonaccorso S, Marino V et al. Treatment with interferon-alpha of hepatitis C patients induces lower serum dipeptidyl peptidase IV activity, which is related to IFN alpha-induced depressive and anxiety symptoms and immune activation. *Molecular Psychiatry* 2001;6:475-480

- Mahendran R, Mahendran R, Chan YH. Interleukin-2 levels in chronic schizophrenia patients. *Ann Acad Med Singapore* 2004;33:320-3.
- Männel DN. Biological aspects of tumor necrosis factor. *Immunobiology* 1986;172:283-290.
- Marangell L, Yudofsky S, Silver J. Antipsychotic drugs. In: Hales RE, Yudofsky SC, Talbott JA (eds). *Textbook of psychiatry*, 3rd ed, Washington DC: American Psychiatric Press, 1999.
- March CJ, Mosley B, Larsen A et al. Cloning, sequence and expression of two distinct human interleukin-1 complementary DNAs. *Nature* 1985;315:641-647.
- Marom S, Munitz H, Jones PB et al. Expressed emotion: Relevance to rehospitalization in schizophrenia over 7 years. *Schizophrenia Bulletin* 2005;31:751-758.
- Martinez Aran A, Vieta E, Colom F et al. Cognitive dysfunctions in bipolar disorder: evidence of neuropsychological disturbances. *Psychother Psychosom* 2000;69:2-18.
- Mata I, Crespo-Facorro B, Perez-Iglesias R et al. Association between the interleukin-1 receptor antagonist gene and negative symptom improvement during antipsychotic treatment. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2006 Aug 18.
- Mattioli F, Capra R, Rovaris M et al. Frequency and patterns of subclinical cognitive impairment in patients with ANCA- associated small vessel vasculitides. *Journal of the Neurological Sciences* 2002;195:161-166.
- McAllister CG, Rapaport MH, Pickar D, Paul SM. Effects of short-term administration of antipsychotics drugs on lymphocyte subsets in schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiatry* 1989;46:956-95
- McAllister CG, vanKammen D, Rehn TJ et al. Increases in CSF levels of interleukin-2 in schizophrenia: Effects of recurrence of psychosis and medication status. *Am J Psychiatry* 1995;152:1291-1297.
- Meisenzahl E, Rujescu D, Kirner A et al. Association of an interleukin-1beta genetic polymorphism with altered brain structure in patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2001;158:1316-1319.
- Menon S, Jameson-Shortall E, Newman SP et al. A longitudinal study of anticardiolipin antibody levels and cognitive functioning in systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatism* 1999;42:735-741.
- Merrill JE et al. Tumor necrosis factor alpha, IL-1 and related cytokines in brain development: normal and pathological. *Dev Neurosci* 1992;14:1-10.
- Mertelsmann R, Welte K. Human interleukin-2: Molecular biology, physiology and clinical possibilities. *Immunobiology* 1986;172:400-419.

- Meyer U, Feldon J, Schedlowski M and Yee BK. Towards an immuno-precipitated neurodevelopmental animal model of schizophrenia. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 2005;29:913-947.
- Meyers CA, Valentine AD. Neurologic and psychiatric adverse effects of immunological therapy. *CNS Drugs* 1995;3:56-68.
- Moldofsky H, Lue FA, Eisen J et al. The relationship of interleukin-1 and immune functions to sleep in humans. *Psychosom Med* 1986;48:309-318.
- Monteleone P, Valente B, Maj M & Kemali D. Reduced lymphocyte response to PHA and OKT3 in drug-free and neuroleptic-treated chronic schizophrenics. *Biol Psychiatry* 1991;30:201-204.
- Mors O, Mortensen PB, Ewald H. A population-based register study of the association between schizophrenia and rheumatoid arthritis. *Schizophr Res* 1999;40:67-74.
- Mossmann TR, Coffman RL. Th1 and Th2 cells: different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties. *Annu Rev Immunol* 1989;7:145-73.
- Mukherjee S, Mahalik SP, Korenovsky A et al. Serum antibodies to nicotinic acetylcholine receptors in schizophrenic patients. *Schizophr Res* 1994;12:131-6.
- Müller N, Ackenheil M, Hofschuster E et al. Cellular immunity in schizophrenic patients before and during neuroleptic treatment. *Psychiatry Res* 1991;31:147-160.
- Müller N, Empl M, Riedel M et al. Neuroleptic treatment increases soluble IL-2 receptors and decreases soluble IL-6 receptors in schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1997a;247:308-313.
- Müller N, Ackenheil M. Psychoneuroimmunology and the action in the CNS: Implications for psychiatric disorder. *Prog. Neuro-psychopharmacol. & Biol. Psychiatry* 1998;22:1-33.
- Müller N, Riedel M, Ackenheil M et al. The role of immune function in schizophrenia: an overview. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1999;249:Suppl.4 IV/62-IV/68.
- Müller N, Riedel M, Ackenheil M et al. Cellular and humoral immune system in schizophrenia: A conceptual re-evaluation. *World J Biol Psychiatry* 2000;1:173-179.
- Murray RM, Jones P, O'Callaghan E. Genes, viruses and neurodevelopmental schizophrenia. *J Psychiat Res* 1992;26:225-235.
- Nasser EH, Walders N and Jenkins JH. The experience of schizophrenia: What's gender got to do with it? A critical review of the current status of research on schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 2002;28:351-362.

- Naudin J, Mêge JL, Azorin JM et al. Elevated circulating levels of IL-6 in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 1996;20:269-273.

- Niizato K, Iritani S et al. Astroglial function of schizophrenic brain: a study using lobotomized brain. *Neuroreport* 2001;12:1457-1460.

- Noy S, Achiron A, Laor N. Schizophrenia and autoimmunity-a possible etiological mechanism?. *Neuropsychobiology* 1994;30:157-159.

- Nunes SOV. An autimmune or an inflammatory process in patients with schizophrenia, schizoaffective disorder, and in their biological relatives. *Schizophrenia Research* 2006 (letter) in press.

- Obiols JE. Neurodesarrollo y esquizofrenia. Aproximaciones actuales. Barcelona: Psiquiatría Editores (Ars Medica),2001

- O'Donnell MC, Catts SV, Ward PB et al. Increased production of interleukin-1 but not soluble interleukin-2 receptors in unmedicated patients with schizophrenia and schizophreniform disorder. *Psychiatry Research* 1996;65:171-178.

- Oken RJ, Schulzer M. At issue: schizophrenia and rheumatoid arthritis: the negative association revisited. *Schizophr bull* 1999;25:625-638.

- OMS. Global surveillance and control of hepatitis C. Report of a WHO Consultation organized with the Viral Hepatitis Prevention Board, Antwerp, Belgium. *J Viral Hepat* 1999;6:35-47.

- Ozawa K, Hashimoto K, Kishimoto T et al. Immune activation during pregnancy in mice leads to dopaminergic hyperfunction and cognitive impairment in the offspring: a neurodevelopmental model of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2006;59:546-54.

- Pandey R, Gutta AK & Chaturvedi UC. Autoimmune model of schizophrenia with special reference to anti-brain antibodies. *Biological Psychiatry* 1981;16:1123-1136.

- Papiol S, Rosa A, Gutierrez B et al. Interleukin-1 cluster is associated with genetic risk for schizophrenia and bipolar disorder. *J Med Genet* 2004;41:219-223.

- Parrillo JE and Fauci AS. 1978. *Scand J Immunol* 8:99-107.

- Paterson PH. Maternal infection: window on neuroimmune interactions in fetal brain development and mental illness. *Current Opinion in Neurobiology* 2002;12:115-118.

- Pearce BD. Schizophrenia and viral infection during neurodevelopment: a focus on mechanisms. *Molecular Psychiatry* 2001;6:634-646.

- Peralta V, Cuesta MJ. Validación de la escala de síndromes positivo y negativo (PANSS) en una muestra de esquizofrénicos españoles. *Actas Luso-Esp Neurol Psiquiatr* 1994; 22: 171-177.

- Pestka S, Langer JA, Zoon KC, Samuel CE. Interferons and their actions. *Annu Rev Biochem* 1987;56:727-777.

- Petitto JM and Evans DL. Clinical neuroimmunology: understanding the development and pathogenesis of neuropsychiatric and psychosomatic illnesses. *Methods of clinical neurobiological research*, 162-169.

- Petitto JM, Cruess DG, Repetto MJ and Evans DL (2005). Neuroimmunology. En: Charney DS and Nestler EJ, *Neurobiology of Mental Illness*, 2ª edición, pp 171-179.

- Pizzi C, Caraglia M, Cianciulli M et al. Low-dose recombinant IL-2 induces psychological changes: monitoring by Minnesota Multiphasic Personality Inventory (MMPI). *Anticancer Res* 2002;22:727-32.

- Plata-Salamán CR. Immunoregulators in the nervous system. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 1991;15:185-215.

- Plata-Salaman CR, Sonti G, Borkoski JP et al. Anorexia induced by chronic central administration of cytokines at estimated pathophysiological concentrations. *Physiol Behav* 1996;60:867-875.

- Pollmacher T, Hinze-Selch D, Mullington J. Effects of clozapine on plasma cytokine and soluble cytokine receptor levels. *J Clin Psychopharmacol* 1996;16:403-409.

- Pollmächer T, Hinze-Selch D, Fenzel T et al. Plasma levels of cytokine and soluble cytokine receptors during treatment with haloperidol. *Am J Psychiatry* 1997;154:1763-1765.

- Pollmächer T, Hinze-Selch D, Mullington J. Smoking affects plasma-soluble interleukin-2 receptor levels in patients with schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*/vol 54, Jan 1997 (letters to the editor).

- Printz DJ, Strauss DH, Goetz R et al. Elevation of CD 5+ lymphocytes in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1999;46:110-118.

- Rabin BS, Ganguli R, Lysle DT and Cunnick JE. Interaction between the brain and the immune system. *The brain and the immune system*. Chapter 9.

- Rabin BS, Ganguli R, Cunnick JE and Lysle DT. The central nervous system-immune system relationship. *Clin Lab Med* 1988;8:253-268.

- Raissdana SS, Barish ME, Mandorf NB, Kerlin J. Gamma-interferon promotes maturation of mammalian central neurons in culture. Soc Neurosci Abstr 1989;15:18

- Rantakallio P, Jones P, Moring J et al. Association between central nervous system infections during childhood and adult onset schizophrenia and other psychoses: A 28-year follow-up. International Journal of Epidemiology 1997;28:837-843.

- Rapaport MH, Lohr JB. Serum-soluble interleukin-2 receptors in neuroleptic-naive schizophrenic subjects and in medicated schizophrenic subjects with and without tardive dyskinesia. Acta psychiatry Scand 1994(a);90:311-315.

- Rapaport MH. Immune parameters in euthymic bipolar patients and normal volunteers. Journal of affective disorders 1994(b);32:149-156.

- Rapaport MH, McAllister CG, Pickar D et al. CSF IL-1 and IL-2 in medicated schizophrenic patients and normal volunteers. Schizophrenia Research 1997;25:123-129.

- Rapaport MH, Guylai L, Whybrow P. Immune parameters in rapid cycling bipolar patients before and after lithium treatment. Journal of Psychiatry Research 1999;33:335-340.

- Rapaport MH and Manji HK. The effects of lithium on ex vivo cytokine production. Biol Psychiatry 2001;50:217-224.

- Ray A, Tatter SB, Shanthanam U et al. Regulation of expression of interleukin-6. Ann NY Acad Sci 1989;557:353-361.

- Reichenberg A, Yirmiya R, Schuld A et al. Cytokine-associated emotional and cognitive disturbances in humans. Arch Gen Psychiatry 2001;58:445-452.

- Rivest S and Rivier C. Centrally injected interleukin-1B inhibits the hypothalamic LHRH secretion and circulating LH levels via prostaglandins in rats. J Neuroendocrinol 1993;5:445-450.

- Rivier C. Neuroendocrine effects of cytokines in the rat. Rev Neurosci 1993;4:223-237.

- Rook GAW, Hernandez-Pando R, Lightman SL. Hormones, peripherally activated prohormones and regulation of Th1/Th2 balance. Immunol Today 1994;15:301-3+

- Rothermundt M, Arolt V, Weitzsch C et al. Production of cytokines in acute schizophrenic psychosis. Biol Psychiatry 1996;40:1294-1297.

- Rothermundt M, Arolt V, Weitzsch C et al. Immunological dysfunction in schizophrenia: A systematic approach. Neuropsychobiology 1998;37:186-193.

- Rothermundt M, Arolt V, Leadbeater J et al. Cytokine production in unmedicated and treated schizophrenic patients. *NeuroReport* 2000;11:3385-3388.

- Rothermundt M, Arolt V and Bayer TA. Review of immunological and immunopathological findings in schizophrenia. *Brain, Behaviour and immunity* 2001;15:319-339.

- Rubin RT. Investigation of precipitins to human brain in sera of psychotic patients. *British Journal of Psychiatry* 1965;111:1003-1006.

- Rudolf S, Peters M, Rothermundt M et al. The influence of typical and atypical neuroleptic drugs in the production of interleukin-2 and interferon-gamma in vitro. *Neuropsychobiology* 2002;46:180-185.

- Salazar J, Tabarés R, Selva G et al. Neurophysiology and neuropsychology of recognition confabulation in hospitalized schizophrenic patients. *Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr Cienc Afines* 1998;26:254-9.

- Sancho-Rof J y González O. Evolución, neuroinmunoendocrinología y emociones. En: Sanjuan J (eds). *Evolución cerebral y psicopatología*. Madrid: Tiacastella, 2000.

- Sanna G, Bertolaccini ML, Cuadrado MJ et al. Neuropsychiatric manifestations in systemic lupus erythematosus: Prevalence and association with antiphospholipid antibodies. *The Journal of Rheumatology* 2003;30:985-992.

- Sapolsky R, Rivier C, Yamamoto G et al. Interleukin-1 stimulates the secretion of hypothalamic corticotropin-releasing factor. *Science* 1987;238:522-524.

- Sasaki T, Nanko S, Fukuda R et al. Changes of immunological functions after acute exacerbation in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1994;35:173-178.

- Schleifer SJ. Psychoneuroimmunology: introductory comments on its physics and metaphysics. *Psychiatry Research* 1999;85:3-6.

- Schuld A, Kraus T, Haack M et al. Plasma levels of cytokines and soluble cytokine receptors during treatment with olanzapine. *Schizophrenia Research* 2000;43:159-166 (letters to the editors)

- Schwartz M and Silver H. Lymphocytes, autoantibodies and psychosis-coincidence versus etiological factor: an update. *Isr J Psychiatry Relat Sci* 2000;37:32-36.

- Schwarz MJ, Riedel M, Gruber R et al. Autoantibodies against 60-kDa heat shock protein in schizophrenia. *Eur Arch psychiatry Clin Neurosci* 1998;248:282-288.

- Schwarz MJ, Chiang S, Müller N and Ackenheil M. T-helper-1 and T-helper-2 responses in psychiatric disorders. *Brain, Behavior and Immunity* 2001;15:340-370.

- Selmaj KW, Farooq M, Norton WT et al. Proliferation of astrocytes in vitro in response to cytokines. A primary role for tumor necrosis factor. *J Immunol* 1990;144:129-135.

- Selva G, Tabarés R, Salazar J et al. Non-specific differences in neurocognitive performance in psychotic disorders? *Actas Esp Psiquiatr* 2000;28:312-24.

- Selva G, Salazar J, Balanzá-Martinez V et al. Bipolar I patients with and without a history of psychotic symptoms: Do they differ in their cognitive functioning? *Psychiatr Res* 2006 Jun 6;

- Shima S, Yano K, Sugiura M & Tokunaga Y. Anticerebral antibodies in functional psychoses. *Biological Psychiatry* 1991;29:322-328.

- Sidman CL, Marshall JD, Schultz LD et al. Gamma-interferons is one of several direct B cell-maturing lymphokines. *Nature* 1984;309:801-803.

- Sinyakov MS, Kessler B, Karp L et al. Platelet-associated antibodies mediate protective autoimmune response in schizophrenia. *Neuropsychobiology* 2003;48:41-46.

- Sirota P. Is schizophrenia an autoimmune disease?. *Isr J Med Sci* 1990;26:694-697.

- Sirota P, Firer M, Schild K et al. Increased Anti-Sm antibodies in schizophrenic patients and their families. *Prog Neuro-Psychopharmacol&Biol Psychiat* 1993;17:793-800.

- Sirota P, Firer M, Schild K et al. Autoantibodies to DNA in multicase families with schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1993;33:450-455.

- Sirota P, Meimana M, Herschko R et al. Effect of neuroleptic administration on serum levels of soluble IL-2 receptor-alpha and IL-1 receptor antagonist in schizophrenic patients. *Psychiatry Research* 2005;134:151-159.

- Smith A, Tyrrell D, Coyle K and Higgins P. Effects of interferon alpha on performance in man: a preliminary report. *Psychopharmacology* 1988;96:414-416.

- Smith RS and Maes M. The macrophage-Tlymphocyte theory of schizophrenia: additional evidence. *Medical hypotheses* 1995;45:135-141.

- Solomon GF & Amkraut AA. Psychoneuroendocrinological effects on the immune response. *Annual Review of Microbiology* 1981;35:155-184.

- Spangelo BL, Judd AM, Isakson PC et al. Interleukin-6 stimulates anterior pituitary hormone release in vitro. *Endocrinology* 1989;125:575-577.

- Sperner-Unterweger B. Immunological aetiology of major psychiatric disorders. *Drugs* 2005;65:1493-1520.

- Spivak B, Radwan M, Bartur P et al. Antinuclear autoantibodies in chronic schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 1995;92:266-269.

- Sundin U & Thelander S. Antibody reactivity to brain membrane proteins in serum from schizophrenic patients. *Brain, Behavior and Immunity* 1989;3:345-358.

- Suvisaari J, Haukka J, Tanskanen A et al. Association between prenatal exposure to poliovirus infection and adult schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1999;156:1100-1102.

- Tabares-Seisdedos R, Balanzá-Martínez V, Pallardo Y et al. Similar effect of family history of psychosis on Sylvian fissure size and auditory P200 amplitude in schizophrenia and bipolar subjects. *Psychiatry Res* 2001;108:29-38.

- Tabares-Seisdedos R, Balanzá-Martínez V, Salazar-Fraile, J et al. Specific executive/attentional deficits in patients with schizophrenia or bipolar disorder who have a positive family history of psychosis. *J Psychiatr Res* 2003;37:479-86.

- Tabares-Seisdedos R, Salazar-Fraile J, Selva-Vera G et al. Abnormal motor asymmetry only during bimanual movement in schizophrenic patients compared with healthy subjects. *Schizophr Res* 2003;61:245-53.

- Tabares-Seisdedos R, Escamez T, Martínez-Gimenez JA. Variations in genes regulating neuronal migration predict reduced prefrontal cognition in schizophrenia and bipolar subjects from mediterranean Spain: a preliminary study. *Neuroscience* 2006;139:1289-300.

- Tamm I. IL-6, current research and new questions. *Ann NY Acad Sci* 1989;557:478-489.

- Tanaka S, Matsunaga H, Kimura M et al. Autoantibodies against four kinds of neurotransmitter receptors in psychiatric disorders. *J Neuroimmunol* 2003;141:155-64.

- Theodoropoulou St, Spanakos G, Baxeavanis CN et al. Cytokine serum levels, autologous mixed lymphocyte reaction and surface marker analysis in never medicated and chronically medicated schizophrenic patients. *Schizophrenia Research* 2001;47:13-25.

- Torrey EF, Miller J, Rawlings R and Yolken RH. Seasonality of births in schizophrenia and bipolar disorder: a review of the literature. *Schizophrenia research* 1997;28:1-38.

- Tsai SYM, Chen KP, Yang YY et al. Activation of indices of cell-mediated immunity in bipolar mania. *Biol Psychiatry* 1999;45:989-994.

- Tsai SYM, Yang YY, Kuo ChJ et al. Effects of symptomatic severity on elevation of plasma soluble interleukin-2 receptor in bipolar mania. *Journal of Affective Disorders* 2001;64:185-193.

- Urakubo A, Jarskog LF, Lieberman JA, Gilmore JH. Prenatal exposure to maternal infection alters cytokine expression in the placenta, amniotic fluid, and fetal brain. *Schizophrenia Research* 2001;47:27-36.

- Valentine AD, Meyers CA, Kling MA et al. Mood and cognitive side effects of interferon-alpha therapy. *Semin Oncol* 1998;25:39-47.

- Van Amsterdam JGC, Opperhuizen A. Nitric oxide and biopterin in depression and stress. *Psychiatry Res* 1999;85:33-8.

- Van Kammen DP, McAllister-Sistilli CG, Kelley ME et al. Elevated interleukin-6 in schizophrenia. *Psychiatry Research* 1999;87:129-136.

- Vartanian ME, Kloyaskina GI, Lozovsky DV et al. Aspects of humoral and cellular immunity in schizophrenia. *Birth Defects* 1978;14:339-364.

- Vázquez-Barquero JL. SCAN: Cuestionarios para la Evaluación Clínica en *Neuropsiquiatría* (adaptación al español). Servicio de Psiquiatría. Hospital Universitario "Marqués de Valdecilla". Santander, 1993.

- Verdoux H, Geddes JR, Takei N et al. Obstetric complications and age at onset in schizophrenia: An international collaborative meta-analysis of individual patient data. *Am J Psychiatry* 1997;154:1220-1227.

- Vilela C, Vallet M, Salazar J et al. P300 and neuropsychological tests in schizophrenia and bipolar patients. *Rev Neurol* 1999;28:608-12.

- Villemain F, Chatenoud L, Galinowski A et al. Aberrant T cell-mediated immunity in untreated schizophrenic patients: deficient interleukin-2 production. *Am J Psychiatry* 1989;146:609-616.

- Villemain F, Magnin M, Feuillet-Fieux MN et al. Anti-histone antibodies in schizophrenia and affective disorders. *Psychiatry Research* 1998;24:53-60.

- Watkins LR, Maier SF, Goehler LE. Cytokine-to-brain communication: a review and analysis of alternative mechanisms. *Life Sci* 1995;57:1011-1026.

- Westergaard T, Mortensen PB, Pedersen CB et al. Exposure to prenatal and childhood infections and the risk of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:993-998.

- Whittingham S, Mackay IR, Jones IH & Davies B. Absence of brain antibodies in patients with schizophrenia. *British Medical Journal* 1968;1:347-348.

- Wilke I, Arolt V, Rothermundt M et al. Investigations of cytokine production in whole blood cultures of paranoid and residual schizophrenic patients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1996;246:279-284.

- Wing JK, Babor T, Brugha T, Burke J, Cooper J, Giel R, Jablensky A, Regier D, Sartorius N. SCAN: Schedules for Clinical Assessment in Neuropsychiatry. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47: 589-593.

- Wright P, Gill M, and Murray R. Schizophrenia: Genetics and the maternal immune response to viral infection. *American Journal of Medical Genetics* 1993;48:40-46.

- Wright P, Sham PC, Gilvarry CM et al. Autoimmune diseases in the pedigrees of schizophrenic and control subjects. *Schizophrenia Research* 1996;20:261-267.

- Wright P, Donaldson PT, Underhill JA et al. Genetic association of the HLA DRB1 gene locus on chromosome 6p21.3 with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1996;153:1530-1533

- Yang ZW, Chengappa KNR, Shurin G et al. An association between anti-hippocampal antibody concentration and lymphocyte production of IL-2 in patients with schizophrenia. *Psychological Medicine* 1994;24:449-455.

- Yank GR, Bentley KJ, Hargrove DS. The vulnerability-stress model of schizophrenia: advances in psychosocial treatment. *Am J Orthopsychiatry* 63:55.

- Yannitsi SG, Mannoussakis Mn, Mavridis AK et al. Factors related to the presence of autoantibodies in patients with chronic mental disorders. *Biol psychiatry* 1990;27:747-756.

- Yolken RH and Torrey EF. Viruses, schizophrenia, and bipolar disorder. *Clinical Microbiology Reviews* 1995;8:131-145.

- Zalcman SS. Interleukin-2-induced increases in climbing behavior: inhibition by dopamine D-1 and D-2 receptor antagonists. *Brain Res* 2002;944:157-64.

- Zhang PY et al. Elevated interleukin-2, interleukin-6 and interleukin-8 serum levels in neuroleptic-free schizophrenia: association with psychopathology. *Schizophr Res* 2002 (a) ;57:247-58.

- Zhang XY, Zhou DF, Cao LY et al. Decreased production of interleukin-2, IL-2 secreting cells and CD4+ cells in medication-free patients with schizophrenia. *J Psychiatr Res* 2002 (b) ;36:331-6.

- Zhang XY, Zhou DF, Cao LY et al. Changes in serum interleukin-2, -6, and -8 levels before and during treatment with risperidone and haloperidol: relationship to outcome in schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2004;65:940-7.

- Zuckerman L, Rehavi M, Nachman R and Weiner I. Immune activation during pregnancy in rats leads to a postpuberal emergence of disrupted latent inhibition, dopaminergic hyperfunction, and altered limbic morphology in the offspring: a novel neurodevelopmental model of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 2003;28:1778-1789.